# JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

O. WALLACH, R. WILLSTÄTTER,
H. WIELAND, A. WINDAUS UND H. FISCHER

BAND **483**.

MIT 21 FIGUREN IM TEXT.

1 9 3 0

VERLAG CHEMIE, G. m. b. H., BERLIN

Digitized by Google

Alle Rechte, insbesondere das
der Übersetzung, vorbehalten.

Copyright by Verlag Chemie,
G. m. b. H., Berlin 1930.

Printed in Germany

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig

Digitized by Google

# Inhalt des 483. Bandes.


Seite

H. Fischer und Reinhold Siebert, Synthese des Iso-uroporphyrins. I. Mit 2 Figuren im Text . . . . . 1

A. Windaus, J. Gaede, J. Köser und G. Stein, Über einige krystallisierte Bestrahlungsprodukte aus Ergosterin und Dehydro-ergosterin. Mit 4 Figuren im Text . . . . . 17

Hans Lindemann und Adriaan de Lange, Über die stereoisomeren Polyoxy-cyclo-alkane. 2. Mitteilung: Die raumisomeren Pyrogallite . . . . . 31

K. v. Auwers und E. Janssen, Über die Haftfestigkeit von Alkylen am Benzolkern . . . . . 44

Ernst Bergmann und Shin-ichiro Fujise, Über das Auftreten von freien disubstituierten Methylradikalen bei chemischen Reaktionen . . . . . 65

Ernst Bergmann, Ottilie Blum-Bergmann und Alfred Freiherr von Christiani, Über die Einwirkung von Lithiumalkylen auf Acridin und einige andere alkaliorganische Umsetzungen in der Acridinreihe . . . . . 80

Alexander Schönberg und Theodor Stolpp, Über schwefelhaltige Analoga des Hexaphenyl-äthans und des Triphenylmethyls. Über organische Schwefelverbindungen. XVII . . 90

Alexander Schönberg, L. v. Vargha und Werner Paul, Über die thermische Umlagerung von Thion-kohlensäureestern in Thiol-kohlensäureester. II. Über die Bildung von Disulfiden aus Phenolen . . . . . 107

Otto Th. Schmidt, Konstitution und Konfiguration der Apiose. Über Zucker mit verzweigter Kohlenstoffkette. II. . . . . 115

Ossian Aschan, Über eine künstliche Konifereuharzsäure der Isosylvinsäure-Gruppe . . . . . 124

Th Lieser, Die Konstitution des Cellulose-xanthogenates. III. Mitteilung . . . . . 132

Karl Freudenberg und Leonie Oehler, Die Catechine der Colanuß. (25. Mitteilung über Gerbstoffe und ähnliche Verbindungen) . . . . . 140

G. Wittig und W. Wiemer, Zur Valenztautomerie ungesättigter Systeme . . . . . 144

Clemens Schöpf und Theo Pfeifer, Teilsynthesen in der Morphinreihe: I. Der Übergang aus der Dihydrothebainon- in die Dihydrokodeinon-Reihe. Mit 1 Figur im Text . . . 157

Clemens Schöpf und Hertha Perrey, Darstellung und Eigenschaften des Dihydro-meta-kodeinons . . . . . 169

Alexander Schönberg und L. v. Vargha, Über die Einwirkung von Verbindungen der Diazomethan-Reihe auf Thionester. Über eine Synthese von Keten-mercaptolen, -acetal-



Digitized by Google

Seite

chloriden und -thioacetalchloriden. Diphenyl-diazomethan als „freies Radikal". . . . . 176

Stefan Goldschmidt und Wilhelm Füner, Über die Verseifung von Benzoyl-aminosäuren und Polypeptiden. Mit 4 Figuren im Text. . . . . 190

Heinrich Wieland und Thomas Fotheringham Macrae, Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. XXVI. Weitere Studien über die dehydrierenden Enzyme der Milch. Mit 10 Figuren im Text . . . . . 217

H. Fischer und Karl Zeile, Über einige Pyrrolverbindungen mit Aminogruppe und ungesättigter Seitenkette . . . . . 251

J. Houben und E. Pfankuch, Über die sogenannten Campher-cyanhydrine. (Über Campher und Terpene. VI.) . . . . 271

## Alphabetisches Autorenregister.

Aschan, O. 124.
Auwers, K. v., u. E. Janssen 44.
Bergmann, E., O. Blum-Bergmann und A. Freiherr v. Christiani 80.
Bergmann, E., u. S. Fujise 65.
Blum-Bergmann, O., siehe E. Bergmann.
Christiani, A. Freiherr v., siehe E. Bergmann.
Fischer, H., und R. Siebert 1.
Fischer, H., und K. Zeile 251.
Freudenberg, K., u. L. Oehler 140.
Fujise, S., siehe E. Bergmann.
Füner, W., siehe St. Goldschmidt.
Gaede, J., siehe A. Windaus.
Goldschmidt, St., u. W. Füner 190.
Houben, J., und E. Pfankuch 271.
Janssen, E., siehe K. v. Auwers.
Köser, J., siehe A. Windaus.
Lange, A. de, siehe H. Lindemann.
Lieser, Th. 132.
Lindemann, H., u. A. de Lange 31.
Macrae, Th. F., siehe H. Wieland.
Oehler, L., siehe K. Freudenberg.
Paul, W., siehe A. Schönberg.
Perrey, H., siehe C. Schöpf.
Pfankuch, E., siehe J. Houben.
Pfeifer, Th., siehe C. Schöpf.
Schmidt, O. Th. 115.
Schönberg, A., und Th. Stolpp 90.
Schönberg, A., u. L. v. Vargha 176.
Schönberg, A., L. v. Vargha und W. Paul 107.
Schöpf, C., und H. Perrey 169.
Schöpf, C., und Th. Pfeifer 157.
Siebert, R., siehe H. Fischer.
Stein, G., siehe A. Windaus.
Stolpp, Th., siehe A. Schönberg.
Vargha, L. v., siehe A. Schönberg.
Wieland, H., und Th. F. Macrae 217.
Windaus, A., J. Gaede, J. Köser und G. Stein 17.
Wittig, G., und W. Wiemer 144.
Zeile, K., siehe H. Fischer.

Digitized by Google

JUSTUS LIEBIGS
ANNALEN DER CHEMIE

483. Band

# Synthese des Iso-uroporphyrins I[1]);

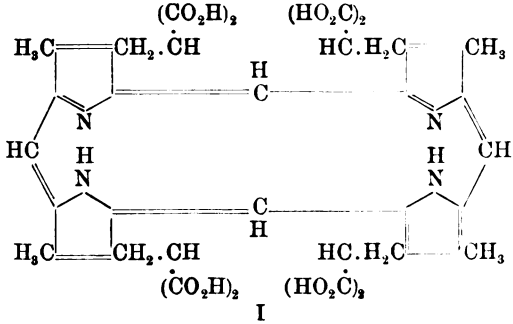
von *H. Fischer* und *Reinhold Siebert*.

Mit 2 Figuren im Text.

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München.]

(Eingelaufen am 3. September 1930.)

Vor kurzem wurde über die Synthese des Iso-uroporphyrins II[2]) (Formel I) berichtet, und zwar vollzog sich diese




I

in guter Ausbeute bei der Behandlung der 4,4′-Dimethyl-3,3′-di-$\beta$-methyl-malonsäure-dipyrrylmethan-5,5′-dicarbonsäure mit Ameisensäure bei 40°. Die erhaltene Porphin-oktacarbonsäure erwies sich als verschieden vom natürlichen Uroporphyrin, das bei der Decarboxylierung *Koproporphyrin* gegeben hatte. Beim Koproporphyrin war durch zahlreiche Synthesen die

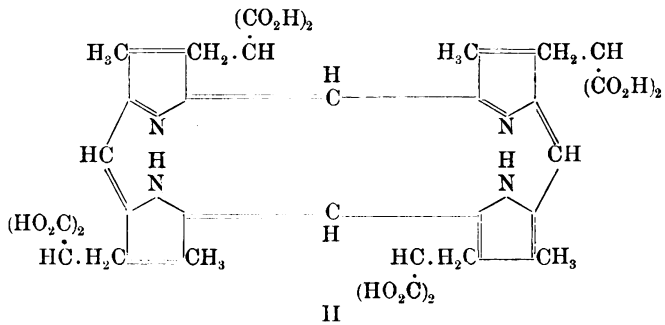
[1]) XXXIV. Mitteilung über Porphyrinsynthesen. XXXIII. Mitteilung, H. Fischer u. Schormüller, A. 482, 232 (1930).

[2]) H. Fischer u. Heisel, A. 457, 83 (1927).



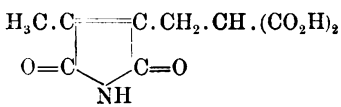
Digitized by Google

Anordnung der Seitenketten im Porphinkern bewiesen, abwechselnd ist in $\beta$-Stellung ein Methylrest und ein Propionsäurerest enthalten. Hiernach war die Konstitution des Uroporphyrins im Sinne von II äußerst wahrscheinlich, um so

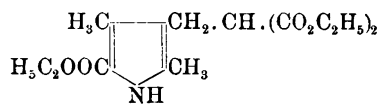


II

mehr, als Uroporphyrin genau so wie Iso-uroporphyrin beim oxydativen Abbau die carboxylierte Hämatinsäure (III) geliefert hatte:



III



IV

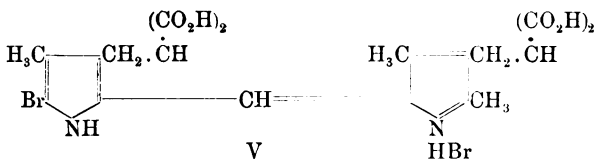
Aber natürlich war es notwendig, diese Auffassung durch Synthese des Uroporphyrins zu beweisen oder zu widerlegen. Rein formal betrachtet schien die Aufgabe nicht allzu schwierig.

Derselbe Weg, der zum Koproporphyrin geführt hatte, mußte im Prinzip zum Ziel führen. Dort war das Ausgangsmaterial das Methen aus Kryptopyrrolcarbonsäure.[1]) Hier war dann notwendig das Methen der carboxylierten Kryptopyrrolcarbonsäure, bei dessen Gewinnung jedoch eine Reihe von Schwierigkeiten zu überwinden waren. Als Ausgangsmaterial mußte das *2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-methyl-malonsäure-esterpyrrol* (IV) dienen, bei dem die Absprengung der $\alpha$-Carbäthoxygruppe also notwendig war. Diese Reaktion stieß jedoch auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Schon bei der Verseifung stellte sich in Übereinstimmung mit früheren Erfahrungen[2])

[1]) H. Fischer u. Andersag, A. **450**, 201 (1926).
[2]) H. Fischer u. Wasenegger, A. **461**, 277 (1928).

Digitized by Google

heraus, daß die β-Stellung zuerst angegriffen wurde, und die so erhaltene Säure erwies sich als Malonsäure durchaus unbeständig und spaltete sehr leicht Kohlendioxyd ab. Schon früher[1]) hatten wir den Tri-ester (IV) zum Tri-natriumsalz verseift und die partielle Veresterung der beiden β-Carboxylgruppen versucht. Es war ja denkbar, daß diese allein gelingen würde, dann konnte die Abspaltung der α-Carboxylgruppe wohl auf keine Schwierigkeiten stoßen. Der Versuch verlief negativ, es entstand der Trimethylester. Aus dem Trinatriumsalz ist die freie Tricarbonsäure erhältlich.[1]) Diese Methode bauten wir weiter aus und verwandten nunmehr zur Bromierung diese Säure selbst, deren Kondensationsfähigkeit mit Aldehyden bereits bekannt war (a. a. O. S. 303), ein Kunstgriff, den wir auch früher schon bei der Bromierung der 2,4-Dimethyl-3-acetyl-5-pyrrolcarbonsäure benützt hatten.[2]) Es gelang hier, das gebromte Methen (V) als bromwasserstoffsaures Salz schön krystallisiert zu erhalten. Es wurde cha-




rakterisiert durch den schön krystallisierten Tetramethylester, der in die freie Base übergeführt wurde. Diese wurde weiter identifiziert durch gut krystallisierte Metallkomplexsalze; so wurde gewonnen die Kupfer-, Zink-, Mangan-, Nickel-, Kobalt- und Cadmiumverbindung.

Nicht verschwiegen werden darf das gelegentliche Versagen der Bromierungsreaktion der Tricarbonsäure, gerade so wie auch die Bromierung der 2,4-Dimethyl-3-acetylpyrrol-5-carbonsäure nicht immer gelingt.

Mit der Gewinnung von Methen V war die Hälfte des Problems gelöst. Von hier aus sollte nun die Überführung zu dem entsprechenden Porphyrin (II) in der Bernsteinsäureschmelze gelingen. Hier traten wieder dieselben Schwierig-

[1]) H. Fischer u. Nenitzescu, H. **145**, 302 (1925).
[2]) Sitz.-Ber. der Bayr. Akad. d. Wissenschaften 1915, S. 408.



Digitized by Google

keiten auf wie bei der Gewinnung der carboxylierten Kryptopyrrolcarbonsäure. Immer resultierte bei den Schmelzen Koproporphyrin I; es trat also Decarboxylierung ein. Die präparative Bearbeitung war außerordentlich schwierig deshalb, weil die Porphyrine mit Carboxylgruppen in Malonsäurestellung, soweit bis jetzt bekannt, sämtlich in Äther unlöslich sind und infolgedessen jeder Einzelversuch immer vollkommen aufgearbeitet werden mußte. Denn wir waren uns von vornherein darüber klar, daß eine glatte Synthese nicht erfolgen würde, sondern die Ausbeuten nur wenige Procente betragen könnten.

Theoretisch am nächstliegendsten war es, die Versuche mit der freien Base des Tetraesters des gebromten Methens (V) anzustellen. Hier gingen die Ausbeuten an Porphyrin fast auf Null herunter in Übereinstimmung mit früheren Erfahrungen[1]) mit den freien Methenen. Wir kehrten also wieder zu den Umsetzungen von Methen V zurück und arbeiteten mit Ameisensäure–Bromwasserstoff bei 75°. Hierbei gelang es dann zum erstenmal neben Koproester einen Porphyrinester vom Schmelzpunkt 255° zu isolieren, der beim Mischschmelzpunkt mit dem Koproester vom Schmelzp. 251° eine entschiedene Depression gab und bei dem die Zeiselsche Methoxylbestimmung einen höheren Wert als 5 ergab.

Nach zahlreichen weiteren Versuchen erhielten wir bei 10-tägiger Einwirkungsdauer von Ameisensäure–Bromwasserstoff bei 45—50° im Druckrohr ein Porphyrin, das als Methylester prachtvoll krystallisierte und den Schmelzp. 284° zeigte, während der Ester des natürlichen Uroporphyrins bei 293° schmilzt. Analyse und Zeiselbestimmung stimmten gut auf ein vierfach carboxyliertes Koproporphyrin. Die freie Carbonsäure stimmte in den meisten Eigenschaften mit Uroporphyrin überein; spektroskopisch aber war das künstliche Porphyrin mit *Iso-uroporphyrin* identisch, während mit Uroporphyrin eine deutliche Verschiedenheit zu konstatieren war. Die Banden waren beim synthetischen Material um etwa 2 mμ nach Violett verschoben. Der Mischschmelzpunkt des synthetischen Produktes mit dem natürlichen ergab eine

[1]) H. Fischer u. H. Friedrich, A. **466**, 149 (1928).

Digitized by Google

scharfe Depression. Die an sich unwahrscheinliche Annahme, daß bei der Synthese eine Umlagerung erfolgt sei, wurde durch den Abbau des synthetischen Porphyrins zu Koproporphyrin I widerlegt. Schmelz- und Mischschmelzpunkt der Ester stimmten überein, auch spektroskopisch war Identität vorhanden. Mit Iso-uroporphyrin-ester trat ebenfalls eine Depression auf 255° ein. Auch die krystallographische Bestimmung des Herrn Prof. Dr. Steinmetz, dem wir auch an dieser Stelle verbindlichsten Dank aussprechen, bestätigte die Verschiedenheit des künstlichen und natürlichen Produktes. Das synthetische Produkt krystallisiert in langen Prismen (Fig. 1), während Uroporphyrin-ester in feinen, verfilzten, gekrümmten Nädelchen[1]) erscheint.

Leider sind die Ausbeuten an Porphyrin außerordentlich gering, sie betragen nur etwa 2 Proc. d. Th.; dazu tritt noch als weitere Schwierigkeit der katalytische Zerfall der Ameisensäure zu Kohlendioxyd und Wasserstoff als unangenehme Komplikation hinzu, so daß zahlreiche Röhren immer zugrunde gehen. Wir haben deshalb noch keine größeren Mengen des Porphyrins isolieren können, um eine eingehende Untersuchung des neuen Körpers, die auch nach der physiologischen Seite hin Interesse hat, auszuführen. So haben wir uns begnügt mit der Darstellung des krystallisierten Kupferkomplexsalzes, das bei der Analyse auf die Theorie gut stimmende Zahlen gab. Die Untersuchung des Eisensalzes ist noch nicht abgeschlossen.

Auf Grund der Synthese steht die Konstitution des erhaltenen Porphyrins als 1,3,5,7-Tetramethyl-2,4,6,8-tetramethyl-malonsäure-porphin eindeutig fest, und wir bezeichnen es als Iso-uroporphyrin I. Dem natürlichen Uroporphyrin kann diese Konstitution nicht zukommen. Uroporphyrin gibt jedoch beim Abbau Koproporphyrin, wie schon oft festgestellt wurde, die Anordnung der sauren Seitenketten ist also prinzipiell sichergestellt. Die Abweichung in der Konstitution muß in der Stellung einer oder mehrerer Carboxylgruppen bestehen. Da Uroporphyrin beim oxydativen Abbau die carboxylierte Hämatinsäure ergibt, müssen ein oder zwei

[1]) H. **95**, 50 (1915).

Digitized by Google

Malonsäurereste in ihm enthalten sein, während die Stellung weiterer Carboxylgruppen unsicher ist. Am wahrscheinlichsten ist die 1,4-Stellung, so daß also vielleicht Bernsteinsäurereste im Uroporphyrin vorhanden sind. Damit erklärt sich auch am besten die spektroskopische Verschiedenheit des Uroporphyrins von den Iso-uroporphyrinen. Allerdings würde mit dieser Stellung der Carboxylgruppe ein asymmetrisches Kohlenstoffatom in das Uroporphyrin hineingebracht, und wir haben bis jetzt nie eine Drehung beim Uroporphyrin beobachten können, aber es gibt ja genügend Beispiele für das Vorkommen von Körpern mit asymmetrischen Kohlenstoffatomen in der Natur in inaktiver Form; auch könnte die Ablenkung des polarisierten Lichtes so gering sein, daß sie der Beobachtung entgeht.[1]) Aber die verschiedenartige Stellung der Carboxylgruppen erklärt auch viel besser ihre verschiedene Haftfestigkeit in Uro- und Iso-uroporphyrin. Beim letzteren tritt schon bei 100° Decarboxylierung ein, während bei Uroporphyrin diese Reaktion sich erst bei 150° vollzieht. Auch beim Decarboxylieren mit Hilfe von Jodwasserstoff waren deutliche Unterschiede vorhanden.[2]) Vielleicht läßt sich die verschiedene Haftfestigkeit der Carboxylgruppen präparativ ausnützen, um z. B. Uroporphyrin in Konchoporphyrin, das auf Grund der außerordentlichen spektroskopischen Ähnlichkeit mit Uroporphyrin[3]) aller Wahrscheinlichkeit nach kein

[1]) Selbstverständlich sind Spaltungsversuche des Uroporphyrins mit Hilfe von optisch aktiven Basen im Gange, ebenso Oxydationsversuche; es sollte neben der carboxylierten Hämatinsäure ihr Isomeres isolierbar sein. Hinderlich für diese Versuche ist die schwere Zugänglichkeit des natürlichen Uroporphyrins.

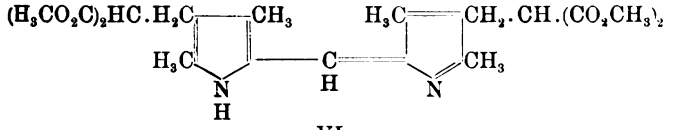
[2]) H. Fischer u. Moldenhauer, A. **478**, 68 u. 91 (1930).

[3]) Alle Angaben über Uroporphyrin beziehen sich auf Uroporphyrin mit dem Ester-Schmelzpunkt 293° aus dem Harn des Porphyrinpatienten Petry. Angesichts der stark differierenden Beobachtungen über den Schmelzpunkt des Uro-Esters zahlreicher Autoren (Literatur siehe: H. Fischer, Konstitution der eiweißfreien Farbstoffkomponente usw., Handb. d. normalen u. path. Physiol. Bd. VI, 1. Hälfte, 1. Teil, S. 181 usw.) besteht für alle Porphyrie-Krankheitsfälle die Notwendigkeit, den krystallisierten Ester des Uroporphyrins einer eingehenden Untersuchung zu unterziehen. Das Vorkommen des Iso-uroporphyrins I neben Iso-uroporphyrin III ist durchaus möglich; die Synthese des letzteren ist in Angriff genommen.

Digitized by Google

Malonsäure-, sondern ein Bernsteinsäurederivat[1]) ist, oder in Porphyrine mit sechs Carboxylgruppen überzuführen. Solche Versuche sind im Gange und werden wohl bald ebenso wie die Synthese der in $\beta$-Stellung des Propionsäurerestes carboxylierten Porphyrine die Entscheidung über die Konstitutionsformel des Uroporphyrins bringen. Auch im Chlorophyll halten wir das Vorhandensein eines Bernsteinsäurerestes als $\beta$-Seitenkette eines Pyrrolkerns für durchaus möglich.

Wie schon oben erwähnt, gelingt die Bromierung der Tricarbonsäure nicht immer. Aus diesem Grunde wollten wir aus ihr wieder rückwärts mit Äthylalkohol-HCl den Triester (IV) erhalten. Die Versuche verliefen negativ; ebenso mit Methylalkohol. Der Trimethylester entstand nicht[2]), dagegen ein in goldgelben Nadeln krystallisierendes Methen, nach Analyse und Eigenschaften eindeutig VI. Dessen Bildung kann



VI

nur so erklärt werden, daß sich Ameisensäure gebildet hat, die dann die Methenbildung bewirkte. Diese Ameisensäure kann wohl nur aus der Tricarbonsäure stammen, wenn man nicht Dehydrierung des Methylalkohols annehmen will, die aber ebenso merkwürdig wäre wie die Bildung von Ameisensäure aus der Tricarbonsäure. Vielleicht ist diese Reaktion zu vergleichen mit der Porphyrinbildung aus den Dipyrrylmethan-dicarbonsäuren, die beim trocknen Erhitzen oder Erwärmen mit Eisessig in guter Ausbeute Porphyrine[3]) geben,

[1]) Eine starke Stütze für diese Anschauung ist auch die spektroskopische Identität des in der letzten Mitteilung (H. Fischer und J. Riedl, A. **482**) beschriebenen Porphin-hexa-carbonsäureesters, in dem auf Grund der Synthese 2 Malonsäurereste enthalten sind, mit Iso-uroporphyrinester. Es ist kaum zu erwarten, daß der Eintritt einer Carboxylgruppe die Spektralerscheinungen nach der Uroporphyrinseite hin verschieben würde.

[2]) Bei der Umsetzung des Trinatriumsalzes mit Dimethylsulfat entsteht er jedoch glatt.

[3]) H. Fischer u. Halbig, A. **488**, 200 (1926); **450**, 159 (1926).

Digitized by Google

wobei die Herkunft der für die Porphyrinsynthesen notwendigen Ameisensäure ja auch noch nicht völlig aufgeklärt ist. Warum mit Äthylalkohol-Chlorwasserstoff nicht auch Methenbildung eintritt, bleibt vorläufig ungeklärt.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft sind wir für pekuniäre Unterstützung, der I. G. Farbenindustrie, Werk Leverkusen und Höchst a. M., für Belieferung mit Ausgangsmaterialien zu großem Dank verpflichtet.

## Versuche.

*2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-pyrryl-3-β-methyl-malonsäure (entspr. IV).*

7 g 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrryl-3-β-methyl-malonsäureester, in Alkohol gelöst, werden mit einer frisch bereiteten Lösung von 2,5 g Natriumhydroxyd in 80 ccm Alkohol 4 Stdn. am Rückflußkühler gekocht. Das ausgefallene Dinatriumsalz wird in möglichst wenig Wasser gelöst und mit verdünnter Schwefelsäure bis eben kongoblau versetzt. Die ausgefällte Säure wird abgesaugt und mit Wasser schwefelsäurefrei gewaschen.

Nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig schmilzt der saure Ester bei 192°.

4,113 mg Subst.: 8,274 mg $CO_2$, 2,283 mg $H_2O$. — 3,537 mg Subst.: 0,152 ccm N (17°, 724 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{17}O_6N$ (283,2) | Ber. | C 55,11 | H 6,05 | N 4,95 |
| | Gef. | ,, 54,88 | ,, 6,21 | ,, 4,81. |

*2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrryl-3-β-methylmalonsäure-dimethylester.*

Der saure Äthylester wird in 5-proc. chlorwasserstoffhaltigem Methylalkohol kalt gelöst. Nach einstündigem Stehen läßt man das Lösungsmittel an der Luft verdunsten, wobei sich Krystalle abscheiden, die zur Analyse zweimal aus Methylalkohol umkrystallisiert wurden. Schmelzp. 127°.

5,575 mg Subst.: 11,820 mg $CO_2$, 3,395 mg $H_2O$. — 3,234 mg Subst.: 0,131 ccm N (18°, 724 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{15}H_{21}O_6N$ (311,26) | Ber. | C 57,88 | H 6,75 | N 4,50 |
| | Gef | ,, 57,82 | ,, 6,81 | ,, 4,52. |

*2,4-Dimethyl-5-carboxy-pyrryl-3-β-methylmalonsäure.*

20 g Trinatriumsalz werden in 100 ccm Wasser kalt gelöst. (Vom eventuell Ungelösten ist abzufiltrieren.) Die Lösung

Digitized by Google

wird unter Eis-Kochsalzkühlung bei — 5° tropfenweise mit konz. Salzsäure bis eben kongosauer versetzt, wobei man die Temperatur von — 3° keinesfalls überschreiten darf. Die ausgefällte Säure wird abgesaugt und nach Aufstreichen auf Ton im Vakuum über Schwefelsäure-KOH getrocknet. Ausbeute im Durchschnitt 13 g. Zur Reinigung wurde zweimal mit absolutem Äther aus der Hülse extrahiert. Der Körper zersetzt sich ab 85°. Bei 135° tritt unter Gasentwicklung und Rotfärbung klares Schmelzen ein.

Bei 20° über $P_2O_5$-Paraffin getrocknet.

5,760 mg Subst.: 10,970 mg $CO_2$, 2,730 mg $H_2O$. — 3,235 mg Subst.: 0,170 ccm N (19°, 728 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{11}H_{13}NO_6$ (255,17) | Ber. | C 51,75 | H 5,14 | N 5,49 |
| | Gef. | „ 51,94 | „ 5,30 | „ 5,88 |

*Versuch einer partiellen Veresterung des Trinatriumsalzes.*

0,5 g Trinatriumsalz werden in 3 ccm Wasser gelöst, mit der auf 2 Carboxylgruppen berechneten Menge Dimethylsulfat versetzt und längere Zeit geschüttelt. Es kommt zur Ausscheidung eines schön krystallisierten Tri-esters. Aus Alkohol einmal umkrystallisiert, schmolz er bei 125°.

5,508 mg Subst.: 11,515 mg $CO_2$, 3,320 mg $H_2O$.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{14}H_{19}O_6N_4$ | Ber. | C 56,53 | H 6,44 | Gef. | C 57,02 | H 6,75 |

*Umsetzung der Tricarbonsäure mit Methylalkohol-HCl.*

In die kalte konz. Lösung von 2,4-Dimethyl-5-carboxypyrryl-3-$\beta$-methylmalonsäure in absolutem Methylalkohol wurde während 30 Minuten trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Nach 2-tägigem Stehen wurde das Lösungsmittel aus einem Wasserbad von 40° im Vakuum verdampft. Es hinterblieb ein mit Krystallen durchsetztes Öl. Bei mehrtägigem Stehen des Öles im Vakuumexsiccator über Schwefelsäure trat keine Vermehrung der Krystallisation ein; jedoch ließ sich das jetzt zu einer plastischen Masse erstarrte Öl aus Methylalkohol zu goldgelben Nadeln vom Zersetzungsp. 211° umkrystallisieren. Chlorhydrat von VI.

Zur Analyse wurde zweimal aus Methylalkohol umkrystallisiert.

4,328 mg Subst.: 9,020 mg $CO_2$, 2,520 mg $H_2O$. — 3,410 mg Subst.: 0,172 ccm N (19°, 719 mm) 8,955 mg Subst.: 2,320 mg AgCl.

Digitized by Google

$C_{25}H_{33}O_8N_2Cl$ (524,87)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber. | C 57,18 | H 6,34 | N 5,34 | Cl 6,76 |
| Gef. | „ 57,00 | „ 6,53 | „ 5,58 | „ 6,41. |

*3,4'-Di-β-methylmalonsäure-4,3',5'-trimethyl-5-brom-pyrromethen-bromhydrat (V).*

3 g der rohen, fein gepulverten, staubtrockenen Tricarbonsäure (entspr. IV) werden mit 3 ccm Eisessig verrührt. Dann versetzt man unter Kühlung mit Eiswasser (Temperatur nicht über 30°) und Rühren mit einem Glasstab allmählich mit 6 ccm einer Brom-Eisessiglösung, die in 1 ccm 0,5 g Brom enthält. Lebhafte $CO_2$- und HBr-Entwicklung. Nach einigem Stehen beginnt die Abscheidung des in feinen Nadeln krystallisierenden gebromten Methens. Nach wenigen Stunden ist der Rohrinhalt zu einem Krystallbrei erstarrt. Es wird abgesaugt und mit Eisessig und Äther gewaschen. Ausbeute an Rohprodukt 2,5—3 g. Der Körper läßt sich nur unter beträchtlichem Verlust und meist nicht ganz unzersetzt aus Eisessig umkrystallisieren. Zur Analyse aus Eisessig umkrystallisiert. Gelbe Nadeln vom Zersetzungsp. 181°.

4,630 mg Subst.: 7,110 mg $CO_2$, 1,690 mg $H_2O$. — 2,130 mg Subst.: 0,101 ccm N (18°, 714 mm). — 6,652 mg Subst.: 4,380 mg AgBr.

$C_{20}H_{22}O_8N_2Br_2$ (578,14)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber. | C 41,53 | H 3,84 | N 4,85 | Br 27,64 |
| Gef. | „ 41,88 | „ 4,09 | „ 5,22 | „ 28,02. |

*Tetramethyl-ester.* In die kalte, gesättigte, methylalkoholische Lösung des gebromten Methens V wird unter Kühlung mit Wasser trockener Bromwasserstoff bis zur Sättigung geleitet. Nach kurzem Stehen krystallisiert das *Bromhydrat* des Tetramethylesters in derben Prismen aus. Zur Analyse wurde zweimal aus Methylalkohol umkrystallisiert. Zers.-Punkt 202°.

5,050 mg Subst.: 8,480 mg $CO_2$, 2,050 mg $H_2O$. — 3,520 mg Subst.: 0,136 ccm N (18°, 726 mm). — 7,730 mg Subst.: 4,450 mg AgBr.

$C_{24}H_{30}O_8N_2Br_2$ (634,22)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber. | C 45,44 | H 4,76 | N 4,42 | Br 25,20 |
| Gef. | „ 45,80 | „ 4,54 | „ 4,33 | „ 24,50. |

Das Bromhydrat wird in Chloroform gelöst und mit Sodalösung geschüttelt. Die Chloroformlösung wird mit Wasser gewaschen und durch ein mehrfaches Filter filtriert. Nach dem Eindampfen der klaren Lösung bis fast zur Trockene

Digitized by Google

wird mit siedendem Methylalkohol versetzt. Beim Erkalten krystallisiert in gelben Nadeln die *freie Base*.

Zur Analyse wurde zweimal aus Methylalkohol umkrystallisiert. Schmelzp. 113°.

5,240 mg Subst.: 10,070 mg $CO_2$, 2,530 mg $H_2O$. — 2,815 mg Subst.: 0,139 ccm N (18°, 724 mm). — 6,100 mg Subst.: 1,085 mg AgBr. — 3,230 mg Subst.: 5,210 mg AgJ.

$C_{24}H_{29}O_8N_2Br$ (553,29)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber. | C 52,07 | H 5,28 | N 5,06 | Br 14,45 | $OCH_3$ 22,43 |
| Gef. | „ 52,41 | „ 5,40 | „ 5,52 | „ 13,85 | „ 21,31. |

*Kupferkomplexsalz.* Die reine Methenester-Base wird in Methylalkohol heiß gelöst. Dann wird mit einer heiß gesättigten Lösung von Kupferacetat in Wasser, der man vorher einige Tropfen Eisessig zugesetzt hat, versetzt, bis keine weitere Fällung mehr erfolgt. Im Wasserbad wird noch eine Minute zum Sieden erhitzt und mit Chloroform aufgenommen. Die Chloroformlösung wird mehrmals mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen eingeengt. Dann wird mit heißen Methylalkohol versetzt. Beim langsamen Erkalten krystallisiert das komplexe Kupfersalz in langen, derben Nadeln mit grünlichem metallischem Oberflächenglanz. Zur Analyse aus Chloroform-Methylalkohol gereinigt. Zers.-Punkt 152°.

5,690 mg Subst.: 10,310 mg $CO_2$, 2,200 mg $H_2O$. — 3,560 mg Subst.: 0,164 ccm N (19°, 720 mm). — 6,333 mg Subst.: 2,040 mg AgBr.

$C_{48}H_{56}O_{16}N_4Br_2Cu$ (1168,14)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber. | C 49,33 | H 4,83 | N 4,80 | Br 13,68 |
| Gef. | „ 49,37 | „ 4,32 | „ 5,10 | „ 13,72. |

*Zinkkomplexsalz.* Die heiße methylalkoholische Lösung der Methenesterbase wird mit einer heiß gesättigten wäßrigen Zinkacetatlösung, der einige Tropfen Eisessig zugesetzt sind, versetzt, bis keine Fällung mehr erfolgt. Es wird zum Sieden erhitzt und so viel Methylalkohol zugesetzt, bis eben Lösung eintritt. Dann filtriert man und läßt langsam erkalten. Das komplexe Zinksalz scheidet sich in derben Spießen mit metallischem Oberflächenglanz ab. Es zersetzt sich, ohne zu schmelzen, bei 149°. Zur Analyse aus Methylalkohol umkrystallisiert.

5,240 mg Subst.: 9,415 mg $CO_2$, 2,275 mg $H_2O$, 0,310 mg ZnO. — 3,120 mg Subst.: 0,130 ccm N (19°, 720 mm). — 6,675 mg Subst.: 2,160 mg AgBr.

$C_{48}H_{56}O_{16}N_4Br_2Zn$

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber. | C 49,25 | H 4,82 | N 4,79 | Br 13,67 | Zn 5,59 |
| Gef. | „ 49,00 | „ 4,86 | „ 4,61 | „ 13,77 | „ 4,75. |

*Nickelsalz.* Die heiße methylalkoholische Lösung der freien Esterbase wird mit ammoniakalischer Nickellösung versetzt, bis keine Vermehrung des Niederschlags mehr auftritt. Es wird abgesaugt und zur

Digitized by Google

Analyse aus Chloroform-Methylalkohol umkrystallysiert. Derbe Nadeln mit metallischem Oberflächenglanz vom Zers.-Punkt 147°.

5,698 mg Subst.: 10,510 mg $CO_2$, 2,305 mg $H_2O$, 0,395 mg NiO. — 1,935 mg Subst.: 0,098 ccm N (18°, 716 mm).

$C_{48}H_{56}O_{16}N_4Br_2Ni$ (1163,25)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber. | C 49,54 | H 4,85 | N 4,82 | Ni 5,04 |
| Gef. | ,, 50,31 | ,, 4,53 | ,, 5,60 | ,, 5,44. |

*Cadmiumsalz.* Die heiße methylalkoholische Lösung des freien Methens wird mit einer heiß konzentrierten Lösung von Cadmiumchlorid in Wasser, die mit einigen Tropfen Eisessig angesäuert ist, gefällt. Es wird im Wasserbad noch kurze Zeit im Sieden erhalten, mit Chloroform aufgenommen und die Chloroformlösung wiederholt mit Wasser gewaschen. Nach dem Einengen der getrockneten Chloroformlösung auf dem Wasserbad wird mit siedendem Methylalkohol versetzt. Beim langsamen Abkühlen scheidet sich das Salz in derben Krystallen mit metallischem Oberflächenglanz ab. Es zersetzt sich ab 115°.

4,214 mg Subst.: 7,451 mg $CO_2$, 1,886 mg $H_2O$. — 3,320 mg Subst.: 0,156 ccm N (18°, 722 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{48}H_{56}O_{16}N_4Br_2Cd$ (1216,97) | Ber. | C 47,35 | H 4,64 | N 4,61 |
| | Gef. | ,, 48,24 | ,, 5,01 | ,, 5,24. |

*Mangansalz.* Darstellung ganz analog wie beim Cadmiumsalz unter Verwendung von wäßriger, mit wenigen Tropfen Eisessig angesäuerter Mangansulfatlösung. Gereinigt aus Methylalkohol-Chloroform. Zers.-Punkt 153°. Nadeln mit metallischem Oberflächenglanz.

4,120 mg Subst.: 7,540 mg $CO_2$, 1,930 mg $H_2O$. — 2,940 mg Subst.: 0,137 ccm N (21°, 721 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{48}H_{56}O_{16}N_4Br_2Mn$ (1159,50) | Ber. | C 49,70 | H 4,87 | N 4,83 |
| | Gef. | ,, 49,91 | ,, 5,24 | ,, 5,13. |

*Kobaltsalz.* Darstellung, wie beim Cadmiumsalz beschrieben, mit einer mit Eisessig angesäuerten, heiß konzentrierten, wäßrigen Kobaltacetatlösung. Gereinigt aus Chloroform-Methylalkohol. Derbe Krystalle mit bläulichem Oberflächenglanz. Zers.-Punkt 151°.

4,554 mg Subst.: 8,250 mg $CO_2$, 1,880 mg $H_2O$, 0,344 mg $Co_3O_4$. — 3,640 mg Subst.: 0,166 ccm N (19°, 711 mm). — 7,690 mg Subst.: 2,480 mg AgBr.

$C_{48}H_{56}O_{16}N_4Br_2Co$ (1163,54)

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Ber. | C 49,52 | H 4,85 | N 4,82 | Br 13,73 | Co 5,07 |
| Gef. | ,, 49,41 | ,, 4,62 | ,, 4,99 | ,, 13,73 | ,, 5,54. |

## Versuche zur Porphyrin-Synthese.

1. *Mit Eisessig-HBr.* Es wurden Serienversuche ausgeführt im Temperaturbereich von 220—100° und einer Versuchsdauer von 20 Minuten bis 18 Stunden. Die Beschickung des Rohres war in allen

Digitized by Google

Fällen 0,5 g gebromtes Methen V bzw. 0,5 g des Esters und 15 ccm Eisessig-HBr. Sämtliche Versuche wiesen Porphyrinbildung auf. Es wurde wie folgt aufgearbeitet: Die essigsauer gemachte Lösung wurde unter öfterem Zusatz von Eisessig erschöpfend ausgeäthert und das in Äther gelöste Porphyrin in 0,5-proc. Salzsäure übergetrieben. Diese Lösung wurde essigsauer gemacht. Das nach einigem Stehen ausgeflockte Porphyrin wurde mit Chlorwasserstoff gesättigtem Methylalkohol kalt verestert.

Isoliert wurde der *Tetramethylester* des *Koproporphyrins I* vom Schmelzp. 251°, der durch Misch-Schmelzpunkt und spektroskopischen Befund eindeutig als solcher identifiziert wurde.

Die Ausbeuten schwankten je nach Temperatur und Versuchsdauer von 1—18 Proc. d. Th.

Bei den unter 120° durchgeführten Versuchen ließen sich spektroskopisch Spuren ätherunlöslichen Porphyrins nachweisen. Das gleiche Ergebnis hatten analoge Versuche mit Ameisensäure-HBr.

2. *Mit Methylalkohol-HBr.* Die Beschickung des Rohrs war 0,5 g Tetramethylester von V und 15 ccm mit Bromwasserstoff gesättigter Methylalkohol.

Serienversuche im Temperaturbereich von 180—100° und einer Versuchsdauer von einer Stunde bis 18 Stunden. Alle Versuche wiesen Porphyrinbildung auf. Die Aufarbeitung geschah folgendermaßen: Es wurde mit Chloroform aufgenommen und mit Sodalösung geschüttelt. In die Sodalösung gingen mitunter minimale Spuren, meist jedoch überhaupt kein Porphyrin. Die Chloroformlösung wurde nach dem Waschen, Trocknen und Einengen mit siedendem Methylalkohol versetzt. Es krystallisiert der Tetramethylester des Koproporphyrins I vom Schmelzp. 251°. Identifizierung wie oben.

3. *Mit flüssigem Bromwasserstoff.* In ein Bombenrohr, das mit 0,5 g gebromtem Methenester beschickt ist, wurde unter Kühlung mit flüssiger Luft durch Überleiten über roten Phosphor von Brom befreiter, über Calciumbromid getrockneter Bromwasserstoff geleitet, bis etwa 10 ccm kondensiert waren. Danach wurde zugeschmolzen. Das Rohr blieb hinter Splitterschutzkästen 6 Tage stehen. Dann wurde wieder mit flüssiger Luft gekühlt und geöffnet. In bezug auf Porphyrinbildung verlief der Versuch negativ. Isoliert wurde lediglich das verseifte Ausgangsmaterial.

4. *Schmelzen mit Bernsteinsäure oder Weinsäure.* Zur Anwendung gelangten 0,5 g gebromtes Methen bzw. 0,5 g des Esters und 2 g Bernsteinsäure bzw. 2 g Weinsäure. Es wurden Serienversuche durchgeführt bei Schmelztemperaturen von 330—160° und einer Zeitdauer von 15 Sekunden bis 60 Minuten. Es wurde mit Natronlauge aufgenommen und wie üblich aufgearbeitet. Isoliert wurde in allen Fällen Koproporphyrin I als Methylester vom Schmelzp. 251°. Die Ausbeuten schwankten je nach den Versuchsbedingungen zwischen 1 und 15 Proc. d. Th.

Digitized by Google

5. *Schmelze mit Brenzweinsäure.* 0,5 g gebromtes Methen wurde mit 2 g Brenzweinsäure 12 Stunden im siedenden Wasserbad im Schmelzfluß erhalten. Dann wurde mit Natronlauge aufgenommen, mit Eisessig angesäuert und unter öfterem Zusatz von Eisessig erschöpfend ausgeäthert. Die Ätherlösung erfuhr die übliche Aufarbeitung auf Porphyrinester. Isoliert wurde der Tetramethylester des Koproporphyrins I vom Schmelzp. 251°.

Aus der mit Äther-Eisessig extrahierten Lösung war nach eintägigem Stehen ein Körper ausgeflockt, der mit Methylalkohol-Chlorwasserstoff kalt verestert wurde. Aus Chloroform-Methylalkohol resultierten Nadeln. Bis 300° trat kein Schmelzen ein. Der Körper zeigte in Chloroform-Äther ein hämochromogenartiges Spektrum mit folgenden Maximalwerten:

I. 573,0; II. 561,6; III. 550,0; IV. 450,1; E.-Abs. etwa 410. Reihenfolge der Intensität: I, III, II, IV.

Eine Analyse konnte wegen Substanzmangels nicht durchgeführt werden.

6. *Mit Ameisensäure-Bromwasserstoff unter milden Bedingungen.* 0,5 g Methenester wurden mit 15 ccm mit HBr gesättigter Ameisensäure im Druckrohr 5 Tage auf 75° erwärmt. Nach dem Öffnen (sehr starker Überdruck!) wurde mit Natronlauge aufgenommen und mit Eisessig angesäuert. Nach eintägigem Stehen wurde das Ausgeflockte abfiltriert und mit Methylalkohol-Chlorwasserstoff verestert. Isoliert wurde ein in Nadeln krystallisierter Porphyrinester vom Schmelzp. 223°, welcher, wie die weitere Aufarbeitung zeigt, zweifellos als Mischschmelzpunkt zu bewerten ist. Der Ester wurde mit konz. Salzsäure kalt verseift. Die essigsauer gemachte Lösung wurde unter jedesmaligem Zusatz von Eisessig achtmal ausgeäthert. Die Ätherlösung wurde auf Porphyrinester verarbeitet. Es wurde der Ester von Koproporphyrin I isoliert. Schmelzp. 251°.

Aus der mit Äther-Eisessig extrahierten Lösung war nach einigem Stehen ein Porphyrin ausgeflockt; dieses zeigte nach dem Verestern mit Methylalkohol-Chlorwasserstoff und mehrmaligem Umkrystallisieren aus Chloroform-Methylalkohol den Schmelzp. 255°. Der Mischschmelzpunkt mit Koproester lag bei 226°. Ausbeute 5 mg.

2,386 mg Subst.: 3,860 mg AgJ.

$C_{41}H_{50}O_{12}N_4$ Ber. $(OCH_3)_6$ 22,53

$C_{42}H_{48}O_{10}N_4$ Ber. $(OCH_3)_5$ 20,19 Gef. 21,37.

Angewandt wurden die gleichen Mengen unter denselben Bedingungen wie oben. Temperatur jedoch nicht über 65°. Koproporphyrinester wurde nicht mehr erhalten. Isoliert wurde als Ester ein Porphyrin vom Schmelzp. 267°. Ausbeute 8 mg.

3,207 mg Subst.: 5,70 mg AgJ.

$C_{44}H_{50}O_{12}N_4$ Ber. $(OCH_3)_6$ 22,53

$C_{46}H_{52}O_{14}N_4$ Ber. $(OCH_3)_7$ 24,56 Gef. 23,48.

Digitized by Google

7. *Mit Natriumalkoholat.*[1]) 0,3 g gebromtes Methen wurden mit Natriumäthylat, bereitet aus 0,7 g Natrium und 10 ccm abs. Alkohol, im Bombenrohr mit Silbereinsatz erhitzt und zwar zwei Stunden auf 130—140° und vier Stunden auf 200°. Es war keine Porphyrinbildung eingetreten.

*Iso-uroporphyrin-ester I.*

3 g gebromter Methenester werden mit 30 ccm mit HBr gesättigter Ameisensäure im Druckrohr hinter Splitterschutzkästen 6 Tage auf 45—50° erwärmt. Vor dem Öffnen wird das Rohr mit Eiskochsalz gekühlt (sehr starker Überdruck!). Es wird wie folgt aufgearbeitet: Die mit der vierfachen Menge Wasser verdünnte Lösung wird filtriert und das Filtrat in die 20-fache Menge konz. Kochsalzlösung gegossen. Dann wird mit 10-proc. NaOH alkalisch gemacht, wobei die gesamte Menge Porphyrin innerhalb weniger Minuten quantitativ ausgeflockt wird. Der Farbstoff wird abfiltriert und noch feucht mit Methylalkohol übergossen; hierauf wird unter Eiskühlung trockener Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Nach eintägigem Stehen wird mit Chloroform aufgenommen und die Chloroformlösung wiederholt mit Wasser gewaschen. Dann wird noch einmal mit Sodalösung geschüttelt, mit Wasser alkalifrei gewaschen und durch ein mehrfaches trockenes Filter filtriert. Es wird auf ein nicht zu kleines Volumen eingeengt und mit der 3- bis 4-fachen Menge siedenden Methylalkohols

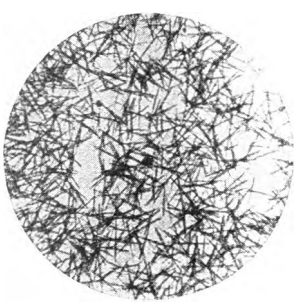


Fig. 1.
Iso-uroporphyrinester I.

Fig. 2.
Kupfersalz des Porphyrinesters.

versetzt. Nach einigem Stehen krystallisiert in langen Prismen (vgl. Fig. 1) der Porphyrin-oktamethylester, der nach wieder-

[1]) A. **466**, 147 (1928).

Digitized by Google

holtem Umkrystallisieren aus Chloroform–Methylalkohol bei 284° schmilzt. Der Mischschmelzpunkt mit natürlichem Uroester aus Petryharn (Schmelzp. 292°) gibt Depression, nämlich auf 269°. Desgleichen ist Schmelzpunktsdepression mit Iso-uroester II (Schmelzp. 267°) vorhanden und zwar auf 255°. Ausbeute etwa 30 mg.

4,175 mg, 4,280 mg Subst.: 9,200 mg, 9,515 mg $CO_2$, 2,040 mg, 2,155 mg $H_2O$ (bei I. 0,015 mg Rückstand). — 2,740 mg, 3,480 mg Subst.: 0,156 (18°, 720 mm), 0,191 (17°, 720 mm) ccm N. — 4,335 mg, 3,647 mg Subst.: 8,164 mg, 7,030 mg AgJ.

$C_{48}H_{54}O_{16}N_4$ (M.-G. 942,71)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber. | C 61,12 | H 5,77 | N 5,95 | $OCH_3$ 26,34 |
| Gef. | „ 60,32, 60,63 | „ 5,49, 5,63 | „ 6,33, 6,12 | „ 24,88, 25,47. |

### *Iso-uroporphyrin I.*

10 mg Ester wurden durch 8-stündiges Stehen mit 5 ccm Eisessig–HBr (Kahlbaum) in der Kälte verseift. Dann wurde mit Eisessig verdünnt und bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum zur Trockene eingedampft. Es wurde mit Pyridin aufgenommen und nach dem Filtrieren vom geringen ungelösten Rückstand in siedenden Eisessig gegossen. Nach längerem Stehen krystallisiert das freie Porphyrin aus. Wegen Substanzmangels gelang es nicht, den Körper analysenrein darzustellen.

### *Abbau zu Koproporphyrin I.*

3 mg Porphyrinester wurden mit 10 ccm 1-proc. HCl im Druckrohr 4 Stunden auf 180° erwärmt. An der Wandung des Rohres war geringfügige Verkohlung bemerkbar. Aus der essigsauer gemachten Lösung wird das Porphyrin in Äther aufgenommen und aus der Ätherlösung in 0,5-proc. Salzsäure übergetrieben. Das aus der wieder essigsauer gemachten Lösung ausgeflockte Porphyrin wird mit Methylalkohol–HCl verestert. Isoliert wurden 1,9 mg Tetramethylester von Koproporphyrin I vom Schmelzp. 251°. Mischschmelzpunkt mit synthetischem Koproester[1]) gab keine Depression.

In Chloroform-Äther gelöst, ergab das Abbauprodukt im

[1]) A. 450, 201 (1926).

Digitized by Google

Vergleichsspektroskop vollkommene Deckung mit Koproester I.

*Kupferkomplexsalz des Iso-uroporphyrinesters I.*

10 mg Porphyrinester werden in wenig Eisessig heiß gelöst und mit einer heiß gesättigten, filtrierten Kupferacetatlösung in Eisessig versetzt. Es wird kurz aufgekocht. Beim Erkalten krystallisiert das Komplexsalz in derben, oft büschelförmig vereinigten Stäben aus (vgl. Fig. 2). Es wird mit siedendem Wasser gewaschen. Ausbeute 8 mg. Zur Analyse wurde aus Chloroform–Äther umkrystallisiert. Schmelzp. 289° (ab 280° Sinterung).

3,482 mg Subst. (bei 70° im Vakuum über $P_2O_5$ getrocknet): 7,230 mg $CO_2$, 1,880 mg $H_2O$, 0,294 mg CuO. — 2,330 mg Subst.: 0,137 ccm N (22°, 719 mm).

$C_{48}H_{52}O_{16}N_4Cu$ (M.-G. 1004,27)

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber. | C 57,38 | H 5,22 | N 5,58 | Cu 6,33 |
| Gef. | „ 56,72 | „ 6,04 | „ 6,44 | „ 6,75. |

# Über einige krystallisierte Bestrahlungsprodukte aus Ergosterin und Dehydro-ergosterin;

von *A. Windaus, J. Gaede, J. Köser* und *G. Stein.*

Mit 4 Figuren im Text.

[Aus dem Allgem. Chem. Universitätslaboratorium Göttingen.]

(Eingelaufen am 12. September 1930.)

## I. Überbestrahlungsprodukte aus Ergosterin.

Die photochemische Umwandlung des Ergosterins durch ultraviolettes Licht ist ein komplizierter Vorgang; es bilden sich dabei nacheinander (und teilweise auch nebeneinander) eine Reihe von Verbindungen, die sämtlich nicht mehr von Digitonin gefällt werden. Die ersten Bestrahlungsprodukte sind physiologisch aktiv, sie absorbieren noch im Ultraviolett



Digitized by Google

und zwar in einem ähnlichen Gebiet wie das Ergosterin; gegen Weiterbestrahlung wie auch gegen Sauerstoff sind sie empfindlich; ihre Reindarstellung ist uns noch nicht vollkommen geglückt.[1]) Erst nach langer Bestrahlung erhält man physiologisch unwirksame Überbestrahlungsprodukte, die im Ultraviolett über 250 mμ nicht mehr absorbieren und wesentlich weniger empfindlich gegen Sauerstoff sind als die zuerst erhaltenen Verbindungen; sie sind darum leichter zu handhaben und lassen sich, wenn auch erst nach einem komplizierten Trennungsverfahren, in reinem krystallisierten Zustand gewinnen.

Zu ihrer Darstellung sind wir folgendermaßen vorgegangen: In eine Anzahl von Uviolglasröhren[2]) von 1,8 bis 1,9 cm Durchmesser und 22—25 cm Länge wurden je 1,5 g Ergosterin und je 25 ccm absoluter Alkohol eingefüllt.[3]) Die alkoholische Lösung wurde einige Zeit, evtl. unter vermindertem Druck, zum Sieden erhitzt und dann das Rohr zugeschmolzen. Zur Bestrahlung wurde eine größere Anzahl von Rohren kreisförmig in einem Abstand von 7,5 cm um eine Quecksilberlampe angeordnet und in Drehung versetzt; während der Bestrahlung stieg die Temperatur in den Rohren bis auf 75°. Nach einer Bestrahlungsdauer von etwa 50 Stunden wurden die Rohre geöffnet und ihr Inhalt in 90-proc. Alkohol entleert; dann wurde die alkoholische Lösung mit einer 1-proc. alkoholischen Digitonin-Lösung versetzt, wobei etwa 4 Proc. des Materials ausgefällt wurden.[4])

[1]) Dagegen haben wir das Dihydroderivat eines Kurzbestrahlungsprodukts in krystallisiertem Zustand gewonnen (Nachr. Ges. d. Wissenschaften, Göttingen, Mathem.-Phys.-Klasse 1930, 50).

[2]) Verwendet man an Stelle von Uviolglasröhren Quarzrohre, so geht die Umwandlung des Ergosterins weit schneller vor sich; die Lösungen färben sich aber gelb, und die Ausbeute an gut charakterisierbaren Bestrahlungsprodukten ist geringer als bei den Versuchen mit Uviolrohren.

[3]) An Stelle von Alkohol kann man auch Hexahydrotoluol oder Dekalin verwenden.

[4]) Zu unserer Überraschung stellte es sich heraus, daß das gefällte Material nicht aus dem Digitonid des Ergosterins, sondern aus demjenigen des Dihydro-ergosterins bestand.

Digitized by Google

Das Filtrat des Digitonids wurde mit Petroläther mehrfach ausgeschüttelt, die Auszüge wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft, wobei alle Operationen unter möglichst vollständigem Ausschluß von Luft vorgenommen wurden.

Das so erhaltene Rohprodukt hatte noch die Zusammensetzung des Ergosterins:

4,410 mg Subst.: 13,690 mg $CO_2$, 4,58 mg $H_2O$.

$C_{27}H_{42}O$ Ber. C 84,74 H 11,07 Gef. C 84,66 H 11,62

Die Drehung schwankte etwas, im Durchschnitt wurde für $[\alpha]_D$ etwa + 8,3° gefunden.

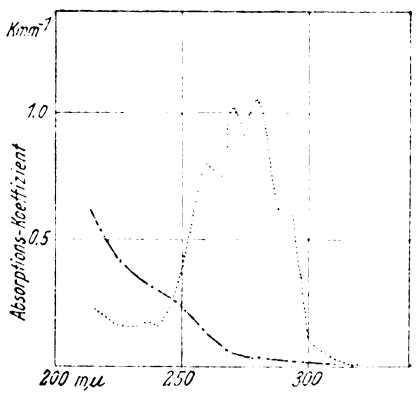



Fig. 1.

—·— Rohprodukt (Überbestrahltes Ergosterin) ····· Ergosterin 0,02-proc. ätherische Lösung.

Die Absorptionskurve, die in Figur 1 wiedergegeben ist, zeigt, daß ein fast vollständiger Abbau des Ergosterinspektrums stattgefunden hat.

Eine antirachitische Wirkung besaß das Präparat selbst in Dosen von 1 $\gamma$ nicht mehr; die toxische Grenzdosis für die Maus lag bei 0,25 mg.[1])

Eine direkte Krystallisation der Bestrahlungsprodukte

[1]) Die Bestimmung der toxischen Grenzdosis ist im physiologischen Laboratorium der Firma E. Merck, Darmstadt, vorgenommen worden. Wir danken den Herren der Firma vielmals für ihre Hilfe.



Digitized by Google

gelang uns nicht; es wurde darum der Versuch gemacht, mit Hilfe von Estern bessere Erfolge zu erzielen. Von den vielen Estern, die wir dargestellt haben, schien sich der Allophansäureester zur Reindarstellung der Überbestrahlungsprodukte am besten zu eignen:

10 g Bestrahlungsprodukt wurden in 250 ccm trocknem Benzol gelöst, in die gekühlte Lösung wurde im Laufe von etwa 1 Stunde Cyansäuregas eingeleitet, das durch thermische Zersetzung von 15 g Cyanursäure gewonnen war; das Reaktionsgemisch blieb dann 14 Tage stehen; der entstandene Niederschlag wurde nach dieser Zeit abfiltriert und mit Benzol ausgewaschen. Das Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne gebracht und der Rückstand mit Petroläther digeriert; der Petroläther löste etwas ölige Substanz, während ein flockiges Material zurückblieb; dieses wurde mit dem ersten Niederschlag vereinigt und das Ganze mit Pyridin digeriert. Unlöslich blieb dabei das aus der Cyansäure entstandene Cyamelid, während die gebildeten Allophansäureester in Lösung gingen; sie wurden mit Wasser wieder ausgefällt, abfiltriert, vorsichtig getrocknet und aus möglichst wenig Essigester umgelöst. In der schwerer löslichen Fraktion sammelte sich ein etwas gelatinöser, nicht krystallisierter Stoff an, dessen Schmelzpunkt bei ungefähr 219° lag und der für $[\alpha]_D$ die Drehung $-40°$ in Chloroform zeigte.

18,5, 19,9 mg Subst., 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha = -0{,}37°, 0{,}4°$, $[\alpha]_D^{18} = -40°, -40{,}2°$.

Das diesem Allophansäureester zugrunde liegende überbestrahlte Ergosterin soll *Suprasterin I* heißen.

In den Mutterlaugen fand sich ein leichter löslicher Allophansäureester, der in schönen Nadeln krystallisierte, bei 224° schmolz und dessen Drehung für $[\alpha]_D$ bei $+80°$ lag; er soll als Allophanester des *Suprasterins II* bezeichnet werden.

### *Suprasterin I.*

Das Allophanat des Suprasterins I wurde auch nach häufigem Umlösen nicht in Krystallen erhalten; das amorphe Material wurde analysiert:

Digitized by Google

4,742 g Subst.: 12,910 mg $CO_2$, 4,18 mg $H_2O$

$C_{29}H_{44}O_3N_2$ Ber. C 74,36 H 9,47 Gef. C 74,25 H 9,86

Es absorbierte nicht mehr über 250 mμ, siehe Fig. 2.

Bei der Titration mit Benzopersäure verbrauchte es 3 Atome Sauerstoff.

Eine Lösung von 3 g Allophansäureester in 100 ccm 10-proc. methylalkoholischer Kalilauge wurde 4 Stunden in einer Wasserstoffatmosphäre zum Sieden erhitzt; das Verseifungsprodukt wurde nach Zusatz von Wasser aus der methylalkoholischen Lösung mit Petroläther ausgeschüttelt,

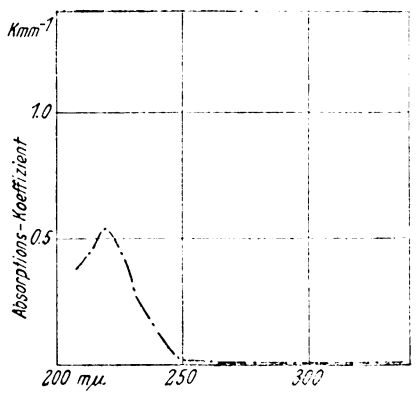



Fig. 2.

Suprasterylallophanat I 0,02-proc. ätherische Lösung.

der petrolätherische Extrakt mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft.

Das hierbei erhaltene Öl drehte für $[\alpha]_D$ bei $-56^0$, es war zu 1 $\gamma$ antirachitisch unwirksam; seine toxische Grenzdosis an der Maus betrug 1 mg.

Als das ölige Material längere Zeit in einer Kältemischung gestanden hatte, begannen sich allmählich lange Nadeln in dem Öl zu bilden; es gelang, mit stark gekühltem Aceton das Öl wegzulösen und die zurückbleibenden Krystalle aus Aceton umzukrystallisieren. Hierbei wurde so verfahren, daß die Krystalle in möglichst wenig Aceton gelöst wurden und die Lösung dann langsam auf Tempe-

Digitized by Google

raturen bis $-75^0$ abgekühlt wurde. Die Krystalle wurden dann abgesaugt und mit wenig gekühltem Methylalkohol ausgewaschen. Diese Reinigung ist verlustreich, so daß aus 3 g Allophanester schließlich knapp 0,5 g konstant schmelzende Krystalle erhalten wurden. Die Krystalle bilden feine Nadeln, die in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich sind und bei $104^0$ schmelzen.

Die Drehung beträgt für $[\alpha]_D^{15}$ $-76^0$.

18,7 mg Subst., 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha = -0{,}71^0$.

4,956 mg Subst. (im Hochvakuum bei $70^0$ getrocknet): 15,470 mg $CO_2$, 4,90 mg $H_2O$.

$C_{27}H_{42}O$ Ber. C 84,74 H 11,07 Gef. C 85,10 H 11,06.

Bei der Liebermann-Burchardschen Farbenreaktion färbt sich das Suprasterin I olivgrün; mit Chloralhydrat gibt es bei $100^0$ eine sehr intensive rotviolette Färbung; mit Trichloressigsäure, Arsenchlorid und Antimontrichlorid treten weniger charakteristische gelb bis rotbraune Färbungen auf. Die Tortelli-Jaffésche Farbenreaktion mit Brom ist negativ.

Das Suprasterin I scheint weniger luftempfindlich zu sein als Ergosterin und Vitamin D, wird aber doch beim Stehen an der Luft langsam verändert, wobei es sich gelblich färbt und seinen Schmelzpunkt um einige Grade erniedrigt. Bei der Ultraviolettbestrahlung wird es nicht verändert. Als eine alkoholische Lösung des Suprasterins I unter denselben Bedingungen wie oben beschrieben, 10 Stunden mit der Quarzquecksilberlampe bestrahlt wurde, ließ sich das Suprasterin I aus den bestrahlten Lösungen unzersetzt zurückgewinnen. Auch gegenüber erhöhter Temperatur ist das Suprasterin I weit weniger empfindlich als das Vitamin: 100 mg des Bestrahlungsprodukts wurden bei 0,002 mm Druck und bei $190^0$ langsam destilliert und aus dem Destillat unverändert zurückerhalten. Von Natrium und Äthylalkohol wird das Suprasterin I nicht verändert.

Von *Estern* des Suprasterins I haben wir einen *Benzoesäureester* in schönen Krystallen erhalten:

0,1 g Suprasterin I wurden in 5 ccm Pyridin gelöst, die Lösung wurde tropfenweise mit 0,5 g Benzoylchlorid

Digitized by Google

versetzt und zwei Tage stehengelassen; dann wurde der gebildete Benzoesäureester mit Wasser ausgefällt und mit Äther aufgenommen. Nachdem die ätherische Lösung gründlich mit verdünnter Salzsäure, mit verdünnter Natronlauge und mit Wasser ausgewaschen war, wurde sie mit Natriumsulfat getrocknet, eingedampft und der Rückstand wiederholt aus wenig Aceton umkrystallisiert. Es wurden so kleine Blättchen erhalten, die bei 96° schmolzen und für $[\alpha]_D^{18}$ die Drehung $-50{,}0°$ zeigten.

9,6 mg Subst., 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha = -0{,}24°$.

4,500 mg Subst.: 13,870 mg $CO_2$, 3,86 mg $H_2O$.

$C_{34}H_{46}O_2$ Ber. C 83,89 H 9,54 Gef. C 84,06 H 9,61.

Die Hydrierung des Suprasterins I mit Platin und Wasserstoff ist noch nicht gründlich untersucht worden; es läßt sich aber mit Sicherheit sagen, daß dabei weder allo-$\alpha$-Ergostanol noch Epi-ergostanol entstehen.

*Suprasterin II.*

Das leichter lösliche Allophanat des Suprasterins II schmilzt, wie oben bereits erwähnt, bei 224°; es ist leicht löslich in Chloroform, weniger löslich in Essigester, Äthylalkohol und Äther, schwer löslich in Methylalkohol und Petroläther. Es krystallisiert in feinen Nadeln und dreht im Gegensatz zu dem Allophanat I stark positiv.

13,0 mg Subst., 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha = +0{,}52°$,
$[\alpha]_D^{18} = +80°$.

4,671 mg Subst.: 12,720 mg $CO_2$, 4,14 mg $H_2O$.

$C_{29}H_{44}O_3N_2$ Ber. C 74,36 H 9,47 Gef. C 74,27 H 9,92.

Oberhalb 250 m$\mu$ besitzt das Allophanat II keine Absorption mehr (siehe Fig. 3).

Das Suprasterin II wurde durch Verseifung des Allophanats in der oben beschriebenen Weise bereitet. Es entstand zuerst ein Öl, das aber bei $-20°$ krystallin erstarrte und dann aus verschiedenen Lösungsmitteln, wie Aceton oder Methylalkohol, umkrystallisiert werden konnte. Es wurde schließlich in derben Prismen erhalten, die bei 110° schmolzen und in allen organischen Lösungsmitteln außer Methylalkohol sehr leicht löslich waren.

Digitized by Google

Das Absorptionsspektrum entspricht demjenigen des Allophanats (Fig. 3).

17,8 mg Subst., 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha = +0{,}56^0$

$$[\alpha]_D^{19} = +62{,}9^0.$$

4,871 mg Subst.: 15,115 mg $CO_2$, 4,72 mg $H_2O$.

$C_{27}H_{42}O$ Ber. C 84,74 H 11,07 Gef. C 84,63 H 10,84.

Das Suprasterin II destilliert unter einem Druck von 0,005 mm Quecksilber bei etwa 190° unzersetzt. Bei

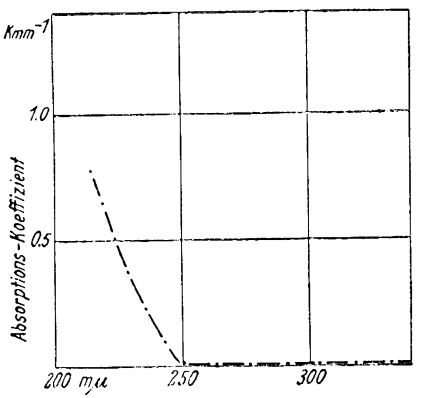



Fig. 3.
Suprasterylallophanat II
0,02-proc. ätherische Lösung.

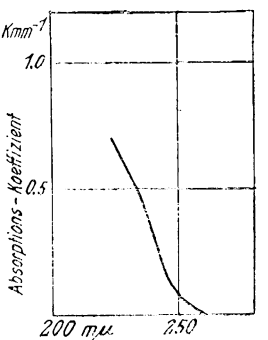



Fig. 4. Tetrahydro-photodehydro-ergosterin 0,02-proc. ätherische Lösung.

2stündigem Erhitzen im Rohr auf 200° wird es nicht verändert; auch bei der Ultraviolettbestrahlung tritt keine Veränderung ein. Bei der Titration mit Benzopersäure nimmt es 3 Atome Sauerstoff auf (gefunden 2,94 und 2,88 Atome).

Die Farbenreaktionen sind dieselben wie diejenigen des Suprasterins I.

Durch Natrium und Alkohol wird das Suprasterin II nicht hydriert.

Von *Estern* des Suprasterins II haben wir bisher nur den neutralen *Oxalester* zur Krystallisation gebracht: 0,1 g Suprasterin II wurden in Pyridin gelöst und mit einem Überschuß von Oxalylchlorid versetzt. Nach 2tägigem Stehen wurde das Reaktionsgemisch in Wasser gegossen,

Digitized by Google

der ausfallende Niederschlag abfiltriert, gewaschen und aus Aceton umkrystallisiert. Er krystallisiert dann in Blättchen, die bei 165° schmelzen.

15,0 mg Subst., 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha = +0{,}565°$
$[\alpha]_D^{17} = +75{,}3°$.

4,690 mg Subst.: 14,090 mg $CO_2$, 4,16 mg $H_2O$.

$C_{56}H_{82}O_4$ Ber. C 82,05 H 10,09 Gef. C 81,94 H 9,93.

Mit Essigsäureanhydrid, Benzoylchlorid, p-Nitrobenzoylchlorid, Phenylisocyanat und α-Naphthyl-isocyanat wurden Ester erhalten, die bisher ölig blieben.

Die Hydrierung des Suprasterins II mit Platinoxyd und Alkohol scheint zu einem Dihydroderivat zu führen, das gut krystallisiert; die Perhydrierung mit Platin und Eisessig bei 70° gab ein Gemisch von gesättigtem Alkohol und Kohlenwasserstoff; Ergostanol und Epi-ergostanol ließen sich darin nicht nachweisen. Beide Reaktionen müssen noch genau studiert werden, was wegen der sehr schweren Zugänglichkeit der Suprasterine viel Zeit in Anspruch nimmt.

Die Untersuchung der krystallisierten Überbestrahlungsprodukte des Ergosterins hat also ergeben, daß sie Isomere des Ergosterins darstellen und wie dieses drei Doppelbindungen und eine Alkoholgruppe enthalten.

Sie unterscheiden sich vom Ergosterin dadurch, daß sie die für das Ergosterin charakteristischen Absorptionsbanden zwischen 262 und 293 mμ nicht mehr besitzen, sondern nur unterhalb 250 mμ eine allgemeine Absorption zeigen; sie schmelzen auffallend niedriger als Ergosterin und sind in organischen Lösungsmitteln viel leichter löslich. Durch Digitonin werden die Bestrahlungsprodukte nicht gefällt. Charakteristisch ist es, daß sie von Natrium und Alkohol nicht hydriert werden, während Ergosterin unter denselben Bedingungen in Dihydro-ergosterin übergeht. Gegen Weiterbestrahlung sind Suprasterin I und II unempfindlich, sie können also nicht eines aus dem andern, sondern müssen nebeneinander entstanden sein.

Es ist auf Grund dieses Materials noch nicht möglich, sichere Aussagen über die Vorgänge zu machen, die bei

Digitized by Google

der Bestrahlung des Ergosterins vor sich gehen. Am wahrscheinlichsten ist es, daß im Ergosterin, das im Gegensatz zu den Suprasterinen eine charakteristische Absorption besitzt und durch Natrium und Alkohol hydriert wird, Systeme konjugierter Doppelbindungen vorhanden sind und daß *diese Konjugation in den Überbestrahlungsprodukten verschwunden ist.* Die Ursache für diese Veränderung suchen wir in dem Umstand, daß Sterine mit konjugierten Doppelbindungen für Licht zwischen 250—300 mμ empfindlich sind, während Sterine mit isolierten Doppelbindungen von Licht dieser Wellenlänge nicht angegriffen werden und daher unter den verschiedenen Bestrahlungsprodukten die einzigen sind, die schließlich übrigbleiben. Wir glauben also, daß bei der langen Bestrahlung die Doppelbindungen des Ergosterins in entferntere Stellungen auseinanderrücken. Ob außerdem, wie man nach der Nichtfällbarkeit der Suprasterine durch Digitonin vermuten könnte, eine sterische Umlagerung an der sekundären Alkoholgruppe stattgefunden hat, ist ungewiß. Sicher ist es nicht die einzige Umlagerung; denn sonst müßte bei der Perhydrierung des Suprasterins I oder II das bekannte Epi-ergostanol entstehen, was sicher nicht der Fall ist.

## II. Krystallisierte Bestrahlungsprodukte aus Dehydro-ergosterin.

Bei der Ultraviolettbestrahlung des Dehydro-ergosterins $C_{27}H_{40}O$ mit der Quarzquecksilberlampe haben Windaus und Linsert[1]) das erste krystallisierte Bestrahlungsprodukt eines Sterins erhalten. Es hat noch dieselbe Formel wie das Ausgangsmaterial, es unterscheidet sich von diesem aber durch Schmelzpunkt, optische Drehung, Absorptionsspektrum und vor allem durch seine Nichtfällbarkeit mit Digitonin. Der Schmelzpunkt ist von 146° auf 134° gesunken, die Drehung für $[\alpha]_D$ von + 149° auf + 119° zurückgegangen und die Hauptabsorption von etwa 320 mμ in das Gebiet von 260 mμ gerückt. Das Bestrahlungsprodukt besitzt noch

[1]) A 465, 155 [1928].

Digitized by Google

vier Doppelbindungen wie seine Muttersubstanz, auch eine Alkoholgruppe ist noch vorhanden, wie sich aus der Bildung eines schön krystallisierten Acetylderivats vom Schmelzp. 127° ergibt. Ein sehr charakteristischer Unterschied ist uns zwischen dem Dehydro-ergosterin und seinem Bestrahlungsprodukt aufgefallen; während das Dehydro-ergosterinacetat leicht Maleinsäureanhydrid addiert, wird das isomere Photoprodukt von diesem Reagens nicht verändert.

Dies deutet darauf, daß eine im Ausgangsmaterial vorhandene Konjugation von Doppelbindungen bei der Bestrahlung verschwindet; es scheint also, daß die Veränderungen, die bei der Bestrahlung des Dehydro-ergosterins erfolgen, sehr ähnlicher Natur sind, wie diejenigen beim Ergosterin.

Zur Charakterisierung unseres Bestrahlungsprodukts, das wir als Photo-dehydro-ergosterin bezeichnen, haben wir noch einen Benzoesäureester und ein Phenylurethan bereitet.

*Benzoesäureester:* 0,20 g Photo-dehydro-ergosterin wurden in 5 ccm absolutem Pyridin gelöst, die Lösung wurde mit 0,4 ccm Benzoylchlorid versetzt und unter sorgfältigem Ausschluß von Feuchtigkeit 2 Tage aufbewahrt. Dann wurde die Pyridinlösung mit Wasser verdünnt und mit Äther ausgeschüttelt; die gewaschene und getrocknete ätherische Lösung gab beim Eindampfen einen Benzoesäureester, der sich aus Aceton oder Äther-Methylalkohol umkrystallisieren ließ und so in kleinen Blättchen vom Schmelzp. 160° erhalten wurde.

22,5, 22,0 mg Subst., 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha = +1{,}51°$, 1,455°

$$[\alpha]_D^{18} = 134{,}1°,\ 133{,}1°.$$

11,645 mg Subst.: 14,285 mg $CO_2$, 3,82 mg $H_2O$.

$C_{34}H_{44}O_2$ Ber. C 84,23 H 9,16 Gef. C 83,87 H 9,20

*Phenylurethan:* Eine Lösung von 0,20 g Photo-dehydro-ergosterin in 10 ccm trocknem Benzol wurde mit 0,5 g Phenyl-isocyanat versetzt und unter Feuchtigkeitsausschluß 4 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt; dann wurde die Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft; der Rückstand wurde aus Äther-Methylalkohol mehrmals umkrystallisiert und so in feinen Nadeln erhalten, die bei 130° schmolzen.

Digitized by Google

23,5, 24,1 mg Subst., 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha = +1{,}15$, $1{,}19^0$
$[\alpha]_D^{18} = +98{,}0^0$, $98{,}7^0$.

4,461 mg Subst.: 13,345 $CO_2$, 3,66 mg $H_2O$.

$C_{34}H_{45}O_2N$ Ber. C 81,71 H 9,08 Gef. C 81,59 H 9,18.

*Tetrahydro-derivat des Photo-dehydro-ergosterins.*

Wir haben unser Photo-dehydro-ergosterin mit Natrium und siedendem Äthylalkohol, mit Natrium und Amylalkohol und mit Natriumäthylat bei 200° behandelt. In allen Fällen treten hierbei Umsetzungen ein, doch ist es uns bisher nicht gelungen, eines der Reaktionsprodukte krystallisiert zu gewinnen. — Einen besseren Erfolg erzielten wir, als wir das Acetylderivat des Photo-dehydro-ergosterins mit Platinoxyd und Wasserstoff hydrierten. 1 g Photo-dehydro-ergosterin-acetat wurde in alkoholischer Lösung mit Platinoxyd und Wasserstoff geschüttelt; innerhalb 5 Stunden wurden 120 ccm Wasserstoff aufgenommen, während sich für die Aufnahme von 2 Mol. Wasserstoff 112 ccm berechnen, eine weitere Aufnahme fand nicht statt. Nach dem Abfiltrieren des Platins und vorsichtigem Einengen der Lösung schieden sich Blättchen ab, die nach mehrmaligem Umkrystallisieren aus Äther-Methylalkohol bei 106° schmolzen.

19,8, 21,2, 25,8 mg Subst., 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha + 0{,}035^0$, $+ 0{,}04^0$, $0{,}037^0$,
$[\alpha]_D^{18} = +3{,}5^0$, $+3{,}8^0$, $+2{,}9^0$.

Das Absorptionsspektrum ist in Fig. 4 (S. 24) wiedergegeben.

4,924 mg Subst.: 14,755 mg $CO_2$, 4,85 mg $H_2O$

$C_{29}H_{46}O_2$ Ber. C 81,63 H 10,88 Gef. C 81,43 H 10,98.

Von den 4 Doppelbindungen sind also nur 2 katalytisch hydriert worden. Dies wird auch durch die Titration mit Benzopersäure bestätigt, wobei 2 Atome Sauerstoff verbraucht werden.

Zur Verseifung wurden 0,5 g Acetat mit 5-proc. methylalkoholischer Kalilauge 2 Stunden auf dem Wasserbad erwärmt; dann wurde das gebildete Reaktionsprodukt aus der Lösung mit Wasser ausgefällt, abfiltriert und aus verdünntem Methylalkohol umkrystallisiert; es wurde so in prächtigen Nadeln vom Schmelzp. 123° erhalten.

Digitized by Google

19,6, 17 mg Subst., 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha = 0{,}255°$, $0{,}21°$
$[\alpha]_D^{18} = +\ 26{,}0°,\ +\ 25{,}9°$.

4,480 mg Subst.: 13,830 mg $CO_2$, 4,54 mg $H_2O$
$C_{27}H_{44}O$ Ber. C 84,30 H 11,54 Gef. C 84,19 H 11,34

Beim Behandeln des Tetrahydro-derivats mit Essigsäureanhydrid wurde das oben beschriebene Acetylderivat zurückgewonnen. Beim Erwärmen des Tetrahydro-derivats mit Natriumäthylat auf 175° entstand kein mit Digitonin fällbares Isomeres, vielmehr war das Material annähernd vollständig unangegriffen geblieben.

*Benzoesäureester:* Zur besseren Charakterisierung des Tetrahydro-derivats haben wir noch einen Benzoesäureester bereitet, und zwar nach demselben Verfahren wie beim Photo-dehydro-ergosterin.

Das Benzoat läßt sich aus Aceton oder aus Äther-Methylalkohol umkrystallisieren und bildet zarte Nadeln vom Schmelzp. 82—83°.

19,9, 16,0 mg Subst., 2 ccm Chloroform, $l = 1$ dm, $\alpha = 0{,}50°$, $0{,}385°$
$[\alpha]_D^{18} = +\ 50{,}2°,\ +\ 48{,}2°$.

5,110 mg Subst.: 15,685 mg $CO_2$, 4,53 mg $H_2O$
$C_{34}H_{48}O_2$ Ber. C 83,54 H 9,91 Gef. C 83,71 H 9,92.

Es ist schließlich auch der Versuch gemacht worden, das Tetrahydro-derivat vollständig zu hydrieren. Dies ist zwar gelungen, doch ist das Perhydro-derivat noch nicht in gut ausgebildeten Krystallen erhalten worden.

*Anhang:* Neben dem Photo-dehydro-ergosterin haben Windaus und Linsert[1]) in dem Bestrahlungsgemisch aus Dehydro-ergosterin in sehr kleinen Mengen einen mit Digitonin fällbaren Stoff vom Schmelzp. 175° aufgefunden. Nach vollständiger Reinigung hat er sich als das bekannte Dihydro-ergosterin I erwiesen. Ob dieses in sehr kleiner Menge in unserem Ausgangsmaterial vorhanden war oder ob es erst während der Bestrahlung entstand, können wir noch nicht entscheiden. Bemerkenswert ist es immerhin, daß

[1]) A. a. O.

Digitized by Google

sich neben dem Dihydro-ergosterin auch ein wasserstoffärmeres Produkt in dem Gemisch der Bestrahlungsprodukte des Dehydro-ergosterylacetats hat auffinden lassen. Dieses wasserstoffärmere Produkt hat vermutlich die Formel $C_{58}H_{82}O_4$ und entsteht aus dem Dehydro-ergosterylacetat $C_{29}H_{42}O_2$ wahrscheinlich nach folgender Gleichung:

$$2\ C_{29}H_{42}O_2 = C_{58}H_{82}O_4 + H_2$$

Der Wasserstoff könnte evtl. zur Hydrierung des Dehydro-ergosteryl-acetats Verwendung finden.

Wir haben den Stoff $C_{58}H_{82}O_4$, der nur in sehr geringer Ausbeute entsteht, bisher nur unvollständig charakterisiert. Er krystallisiert aus Essigester in sechsseitigen Tafeln vom Schmelzp. 257°; er ist in Alkohol und Aceton schwer, in Pyridin leicht löslich.

5,202 mg Subst.: 13,830 mg $CO_2$, 4,54 mg $H_2O$

$C_{58}H_{82}O_4$ Ber. C 82,63 H 9,81 Gef. C 82,56 H 10,17.

0,219, 0,287 mg Subst., 2,320, 2,780 mg Campher, $\Delta = 5{,}1,\ 5{,}8°$

Mol.-Gew. Ber. 843 Gef. 740, 713.

Bei der Behandlung des Diacetats mit alkoholischer Kalilauge wird es zu einem Pinakon verseift.

Der J. G. Farbenindustrie-Aktiengesellschaft, Werk Elberfeld, und der Firma E. Merck, Darmstadt, danken wir für das uns zur Verfügung gestellte Ergosterin.

Der Forschungsgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft sprechen wir für die Unterstützung unserer Arbeiten unseren Dank aus.

Digitized by Google

# Über die stereoisomeren Polyoxy-cyclo-alkane.

## 2. Mitteilung[1]): Die raumisomeren Pyrogallite;

von *Hans Lindemann* und *Adriaan de Lange*.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Technischen Hochschule Braunschweig.]

(Eingelaufen am 13. September 1930.)

Das Endprodukt der katalytischen Hydrierung des *Pyrogallols* bilden die sogenannten *Pyrogallite* (*1,2,3-Cyclohexantriole*). Von diesen Stoffen läßt die Theorie *drei Stereoisomere* voraussehen: eine *cis, cis, cis*-Verbindung $\left(\frac{1.2.3.}{\quad}\right)$, ein *cis, cis, trans*- $\left(\frac{1.2.}{3.}\right)$ und ein *cis, trans, cis*-Derivat $\left(\frac{1.3.}{2.}\right)$. In der Literatur sind jedoch *fünf* verschiedene Stoffe als Pyrogallite beschrieben: von Brunel[2]) zwei auf synthetischem Wege (aus $\Delta_2$-*Cyclohexenol*) gewonnene Verbindungen mit den Schmelzp. 108 und 124°; von Sabatier und Mailhe[3]) ein aus Pyrogallol durch katalytische Hydrierung erhaltener, bei 67° schmelzender Stoff; und von Senderens und Aboulenc[4]) zwei bei der *Druckhydrierung* von Pyrogallol gewonnene Verbindungen mit den Schmelzpunkten 95 und 145°. Alle fünf Stoffe werden von den Autoren nach Darstellung, Krystallgestalt und Löslichkeitsverhältnissen geschildert; von vieren sind auch Derivate (*Triacetate, Tribenzoate*) dargestellt und beschrieben.

Im Anschluß an die Untersuchung von Lindemann und Baumann[4]) über die *stereoisomeren Phoroglucite* wünschten wir die Verhältnisse auch bei den *Pyrogalliten* zu klären, insbesondere die Frage zu beantworten, ob jene „überzähligen" Isomeren tätsächlich existieren oder nicht.

---

[1]) 1. Mitteilung A. **477**, 78 (1929).
[2]) C. r. **150**, 988 (1910).
[3]) C. r. **146**, 1196 (1908).
[4]) C. r. **174**, 616 (1922).

Digitized by Google

In der nachstehenden Tabelle sind die fünf angeblichen Pyrogallite mit ihren wichtigsten Derivaten kurz zusammengestellt:

| | Autoren | Triole | | Triacetyl-derivat, Schmelzp. | Tribenzoyl-derivat, Schmelzp. |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Schmelzp. | Siedep. | | |
| 1 | Brunel . . . . . | 108° | — | — | 141—142° |
| 2 | Brunel . . . . . | 124 | — | zähflüssig | 181 |
| 3 | Senderens u. Aboulenc | 145 | 290° | 47° | — |
| 4 | Senderens u. Aboulenc | 95 | 225 | flüssig | — |
| 5 | Sabatier u. Mailhe . . | 67 | — | — | — |

In dieser Übersicht fällt zunächst die große Differenz der Siedepunkte auf, die Senderens und Aboulenc für ihre Stereoisomeren angeben: das eine soll bei 225, das andere bei 290° destillieren, während erfahrungsgemäß die Kochpunkte Stereoisomerer nicht sehr weit auseinanderliegen. Wir haben deshalb die Angaben dieser Autoren zuerst nachgeprüft. Die Druckhydrierung des Pyrogallols führten wir in einem Rührautoklaven unter 50—100 Atm. durch; als Katalysator verwandten wir eine Mischung von *Nickel, Kobalt* und *Kupfer*. Die Wasserstoffaufnahme geht in Wasser oder Dekalin bei etwa 110° lebhaft vor sich und ist in einigen Stunden beendet. Das Reaktionsgemisch wurde zur Entfernung gebildeten *Cyclohexans* und *Cyclohexanols* mit Wasserdampf behandelt, dann durch Filtration vom Katalysator befreit und der fraktionierten Destillation im Vakuum unterworfen. Dabei erhielten wir wie Senderens und Aboulenc zwei Fraktionen von recht verschiedenen Siedepunkten, die unter 16 mm Druck bei etwa 110 bis 140° und 160—200° übergingen. Die niedriger siedende erstarrte beim Erkalten zu einer farblosen Krystallmasse, während die höher siedende nur allmählich und auch dann nur unvollständig fest wurde. Sie wurden getrennt untersucht.

Die *Fraktion 110—140°* besitzt zweifellos alkoholischen Charakter. Sie ist in Wasser leicht löslich und bildet sowohl *Acetyl-* als auch *Benzoyl*derivate. Daß sie nicht ein-

Digitized by Google

heitlich ist, gab sich bei der Umsetzung mit *Phenyl-isocyanat* deutlich zu erkennen. Das mit diesem Agens entstehende Additionsprodukt ließ sich mit *Alkohol* in zwei Teile zerlegen: das schwerer lösliche, vorzüglich krystallisierende *Urethan* schmilzt bei 212°, das leichter lösliche bei 183°. Bei der Analyse dieser Urethane stimmten die erhaltenen Werte recht schlecht auf die Triurethane von Cyclohexan*tri*olen; ausgezeichnet paßten sie dagegen auf die Diurethane von Cyclohexan*di*olen. Damit lag der Gedanke nahe, daß bei der *Hydrierung des Pyrogallols* unter Eliminierung einer Hydroxylgruppe ein *Diol* entstanden war. Diese Annahme erschien uns um so plausibler, als bereits von Lindemann und Baumann[1]) bei der Hydrierung des *Resorcins* und *Phloroglucins* analoge Beobachtungen gemacht worden sind. Ein aus Pyrogallol entstandenes Diol könnte — je nachdem die *mittelständige* oder eine der *äußeren* Hydroxylgruppen eliminiert worden ist — eine 1,3- oder 1,2-Verbindung sein, die jede wieder in zwei stereoisomeren Formen (*cis-* und *trans*-Verbindung) existieren können. Für die 1,2-Verbindungen (*Brenzcatechite*) sind die Schmelzpunkte der *Phenylurethane* nicht bekannt, für die *cis*-Verbindung der 1,3-Reihe (*Resorcite*) geben Lindemann und Baumann den Schmelzpunkt des Phenylurethans zu 213° an. Dieser liegt dem Schmelzpunkt des einen fraglichen Phenylurethans (212°) so nahe, daß die Identität beider Stoffe durchaus möglich erschien. Die Mischung des Präparats von Lindemann und Baumann mit dem unseren aber ergab eine Depression des Schmelzpunktes um etwa 15°. Danach mußten in den zur Untersuchung stehenden Urethanen mit großer Wahrscheinlichkeit Abkömmlinge des *Brenzcatechits* vorliegen. Wir stellten deshalb zum Vergleich ein Gemisch der beiden stereoisomeren *1,2-Cyclohexandiole* durch katalytische Hydrierung von *Brenzcatechin* her[2]) und führten es mit *Phenylisocyanat* in die Urethane über. Diese ließen sich — ganz wie die oben erwähnten unbekannten Stoffe — auf Grund ihrer verschiedenen Löslichkeit in Alkohol

[1]) a. a. O.

[2]) Vgl. Senderens u. Aboulenc, C. r. **173**, 1367 (1921).



Digitized by Google

leicht voneinander trennen. Die so erhaltenen Produkte stimmten in ihren Eigenschaften mit den zu identifizierenden Stoffen in jeder Beziehung überein; auch zeigte das Gemisch der auf verschiedenen Wegen hergestellten Präparate keine Schmelzpunktsdepression. Damit steht es fest, daß die bei der katalytischen Hydrierung des Pyrogallols erhaltene, niedriger siedende Fraktion aus einem Gemisch von *cis-* und *trans-Brenzcatechit* besteht. Die von Senderens und Aboulenc als „*Pyrogallit* $\alpha_2$" beschriebene Substanz vom Schmelzp. 95° dürfte also ein *Cyclohexandiol* gewesen sein.

Die *Fraktion 160—200°* ist ebenfalls wasserlöslich. Aus ihr läßt sich durch Anreiben mit *Aceton* in erheblicher Menge der von Senderens und Aboulenc als „Pyrogallit $\alpha_1$" beschriebene Stoff isolieren. In ihm liegt nach Analyse und Eigenschaften in der Tat ein *Cyclohexantriol* vor. Den Schmelzpunkt des reinen Präparates fanden wir um ein Geringes höher (148°) als die französischen Forscher (145°). Wir möchten dieses Triol, um Verwechslungen zu vermeiden, $\gamma$- (statt $\alpha_1$-) Pyrogallit nennen, da die Bezeichnungen $\alpha$- und $\beta$- von Brunel[1]) bereits zwei anderen Stereoisomeren beigelegt worden sind. Der $\gamma$-Pyrogallit liefert mit *Benzoylchlorid* in *Pyridin* ein bei 142° schmelzendes *Tribenzoat.*

Die bei der Isolierung des Triols gewonnene Acetonmutterlauge enthält, neben geringen Mengen in Lösung gegangener $\gamma$-Verbindung, noch zwei weitere stereoisomere Pyrogallite. Unter den von uns gewählten Hydrierungsbedingungen war ihre Menge stets erheblich geringer als die des $\gamma$-Isomeren. Es gelang nicht, sie unmittelbar voneinander zu trennen, doch macht die Zerlegung des Gemisches ihrer *Benzoylderivate* keine Schwierigkeiten, da das eine in heißem Alkohol erheblich weniger löslich ist als das andere. Der in Alkohol schwerer lösliche Stoff schmilzt bei 184°, der leichter lösliche bei 142°. Beide erwiesen sich als *Tribenzoate.* Mit dem obenerwähnten $\gamma$-Tribenzoat

[1]) a. a. O.

Digitized by Google

vom gleichen Schmelzpunkt ist der letzte nicht identisch: denn die Mischung beider zeigt eine starke Schmelzpunktsdepression. Die beiden neuen Benzoate lassen sich — wie übrigens das γ-Tribenzoat auch — mit methylalkoholischem Alkali leicht verseifen; die entstehenden Triole zeigen die gleichen Schmelzpunkte wie sie Brunel für *α-* und *β-Pyrogallit* angibt: 108 bzw. 124°. Da auch die Schmelzpunkte der Benzoate die gleichen sind wie die von Brunel gefundenen, ist an der Übereinstimmung der von diesem Autor *synthetisch* gewonnenen Triole mit den von uns aus dem *Hydriergut* des Pyrogallols erhaltenen nicht zu zweifeln. Damit sind die *drei theoretisch möglichen stereoisomeren Pyrogallite* festgelegt:

α-Verbindung Schmelzp. 108°; Schmelzpunkt des Tribenzoats 142°: Entdecker: Brunel.

β-Verbindung Schmelzp. 124°; Schmelzpunkt des Tribenzoats 184°; Entdecker: Brunel.

γ-Verbindung Schmelzp. 148°; Schmelzpunkt der Tribenzoats 142°; Entdecker: Senderens u. Aboulenc.

Da alle drei Triole bei der *Benzoylierung* in *Pyridin* die zugehörigen *Benzoate* zurückliefern, darf man als feststehend annehmen, daß bei Verseifung und Benzoylierung *Waldensche Umkehrung nicht stattfindet* und die gegenseitige Zuordnung von Triolen und Tribenzoaten auch in sterischer Hinsicht richtig ist.

Als „überzähliger" isomerer Pyrogallit bleibt, nachdem die „$\alpha_2$-Verbindung" von Senderens und Aboulenc als *Brenzcatechit* erkannt worden ist, nur noch die von Sabatier und Mailhe bei der *Hydrierung* von *Pyrogallol in strömendem Wasserstoff* erhaltene Substanz vom Schmelzpunkt 67°. Wir haben die Versuche der französischen Autoren wiederholt, konnten aber den von ihnen beobachteten Stoff nicht isolieren. Da auch Sabatier und Mailhe ihn nur in kleiner Menge erhielten und keine Derivate herstellten, möchten wir annehmen, daß es sich bei der von ihnen beobachteten Substanz nicht um ein chemisches Individuum gehandelt hat, sondern wohl um ein Gemisch von Pyrogalliten oder Brenzcatechiten, für dessen Zerlegung die vorhandene Substanzmenge nicht ausreichte.



Digitized by Google

Es bleibt nun noch die Frage nach dem räumlichen Bau der drei stereoisomeren Pyrogallite zu erörtern. Von den möglichen Anordnungen kann — wie sich am Modell leicht erkennen läßt — nur die *cis-*, *cis-*, *trans-Verbindung* $\left(\frac{1.2.}{3.}\right)$ in optischen Antipoden existieren; bei den beiden anderen Formen dagegen sind Bild- und Spiegelbild identisch.

Um festzustellen, welcher von den raumisomeren Pyrogalliten die spaltbare Modifikation vorstellt, haben wir alle drei mit *l*-Menthylisocyanat umgesetzt. Dabei erhielten wir aus ihnen feste glasartige Massen, die in den meisten organischen Medien leicht löslich sind. Während es bisher nicht gelang, aus der $\beta$-Verbindung krystallisierte Individuen zu isolieren, erwies sich das bei der $\alpha$- und $\gamma$-Verbindung als möglich. Die Lösungen der Urethane dieser beiden Triole in Tetrachlorkohlenstoff oder in Leichtbenzin schieden beim Stehen allmählich größere Mengen gut ausgebildeter Krystalle ab, die sich bei der Analyse als Trimenthylurethane erwiesen. Das Urethan der $\alpha$-Reihe schmilzt bei 213°, das der $\gamma$-Reihe bei 208°[1]; beide geben eine starke Schmelzpunktsdepression miteinander. Das Drehungsvermögen des $\alpha$-Urethans bestimmten wir in Benzol zu $[\alpha]_D^{23} = -59{,}6°$, das des $\gamma$-Isomeren in dem gleichen Lösungsmittel zu $[\alpha]_D^{25} = -56{,}2°$.

Läge in einem der zugehörigen Triole, dem $\alpha$- oder

[1]) Die umkrystallisierten Urethane zeigen die Erscheinung des „doppelten Schmelzpunkts". Sie schmelzen bei raschem Erhitzen schon bei 120—130° zusammen, werden aber sofort wieder fest und verflüssigen sich erneut erst bei 213 bzw. 208°. Die niedrigeren Schmelzpunkte sind nicht auf einen Gehalt der Krystalle an Lösungsmittel zurückzuführen. Ob hier *Dimorphie* oder *Polymerie* vorliegt, haben wir noch nicht näher untersucht. Doch scheinen uns die großen Unterschiede in der Höhe des ersten und zweiten Schmelzpunktes, sowie gewisse Löslichkeitsverhältnisse (vgl. Anm. 1 auf S. 43) für das Vorliegen von Polymerie zu sprechen. Danach würden also die monomeren Urethane bei 120—130° in Polymere übergehen, die durch Lösungsmittel wieder in die Monomeren zurückverwandelt werden. Die kryoskopische Molekulargewichtsbestimmung in Benzol (vgl. S. 43) ergab in Übereinstimmung mit dieser Auffassung das Vorliegen der monomolekularen Form.

Digitized by Google

dem $\gamma$-Pyrogallit, ein Razemat vor, so hätte bei diesem die Umsetzung mit dem optisch aktiven Isocyanat zu zwei diastereomeren Urethanen führen müssen und zwar in höchstens je 50 Proc. Ausbeute. Wir erhielten aber aus beiden Triolen einheitliche Urethane in einem Ertrage von 90 Proc. ($\alpha$-Reihe), bzw. 65 Proc. ($\gamma$-Reihe) d. Th. Daraus geht mit Sicherheit hervor, daß in dem $\alpha$- und dem $\gamma$-Pyrogallit die nichtspaltbaren Formen vorliegen müssen. Welcher von beiden allerdings die *cis, cis, cis*- und welcher die *cis, trans, cis*-Konstitution zukommt, können wir vorläufig nicht angeben.

## Versuchsteil.

### Die katalytische Hydrierung des Pyrogallols.

Sie wurde in derselben Weise ausgeführt, wie bereits für das Resorcin und Phloroglucin beschrieben.[1]) Die Wasserstoffaufnahme erfolgte in Wasser und Dekalin bei etwa 110° lebhaft, während in Alkohol stets eine etwas höhere Temperatur (140°) erforderlich war. Wie in den früher untersuchten Fällen ist auch bei der Hydrierung des Pyrogallols das Auftreten von Cyclohexan und Cyclohexanol zu beobachten; es erfolgt also neben der eigentlichen Hydrierung reduktive Eliminierung von Hydroxylgruppen. Diese unerwünschte Nebenreaktion ist bei Verwendung von Wasser als Lösungsmittel am größten. Aus diesem Grunde ist Dekalin vorzuziehen.

Nach beendeter Wasserstoffaufnahme wird das Reaktionsgemisch zur Entfernung des Lösungsmittels und der flüchtigen Nebenprodukte mit Wasserdampf behandelt, vom Katalysator befreit und eingeengt. Dabei hinterbleibt eine gelb gefärbte, dickflüssige Masse, die beim Stehen meist erstarrt. Sie wurde jedoch, ohne diese Krystallisation abzuwarten, alsbald der Vakuumdestillation unterworfen. Dabei wurden zwei Fraktionen aufgefangen: I. vom Siedepunkt 110—140° bei 16 mm, II. vom Siedep. 160—200° bei 16 mm.

### Aufarbeitung der Fraktion I (Siedep. $110—140^0{}_{16}$).

Die Fraktion I erstarrt nach einigem Stehen. Sie besteht aus einem Gemisch der stereoisomeren Brenzcate-

[1]) Lindemann u. Baumann, a. a. O.

Digitized by Google

chite. Beim Verreiben mit kaltem Aceton bleibt die *trans*-Verbindung vom Schmelzp. 104° teilweise ungelöst. Die Isolierung der reinen *cis*-Form auf direktem Weg ist recht mühsam. Wir zogen deshalb die Zerlegung des Reaktionsgemisches über die Diphenylurethane vor.

50 g der Fraktion I werden mit 100 g Phenylisocyanat unter Feuchtigkeitsabschluß im Wasserbad erhitzt. Die Masse wird flüssig, erstarrt aber nach einer Stunde wieder zu einem Gemisch der Phenylurethane. Seine Zerlegung wird mit Alkohol vorgenommen. Löst man den Krystallkuchen in heißem Äthanol, so fallen zunächst Nadeln vom Schmelzp. 211° aus (50 g); saugt man diese ab, so erscheint alsbald die Krystallisation des Isomeren vom Schmelzp. 183° (23 g). Aus der Mutterlauge wurden weitere 40 g eines Gemisches erhalten, das durch nochmalige fraktionierte Krystallisation aus Alkohol ebenfalls zerlegt werden kann.

*trans-Brenzcatechit-diphenylurethan.*

Die hochschmelzende Verbindung ist schwer löslich in Wasser und Benzin, etwas leichter in Benzol, löslich in heißem Methyl- oder Äthylalkohol und in Dekalin. Aus Eisessig farblose Krystalle vom Schmelzp. 212°.

0,2314 g Subst.: 0,5723 g $CO_2$, 0,1348 g $H_2O$. — 4,305 mg Subst.: 0,294 ccm N (20°, 747,5 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{20}H_{22}O_4N_2$ | Ber. | C 67,76 | H 6,26 | N 7,91 |
| | Gef. | „ 67,45 | „ 6,52 | „ 7,82. |

Das gleiche Urethan wurde aus dem reinen *trans*-Brenzcatechit (0,9 g, vgl. unten) mit Phenylisocyanat (2 g) bei Wasserbadtemperatur erhalten.

*cis-Brenzcatechit-diphenylurethan.*

Die niedriger schmelzende Verbindung läßt sich am besten aus Benzol umlösen. Der Schmelzpunkt des reinen Produktes liegt bei 185°.

0,2107 g Subst.: 0,5206 g $CO_2$, 0,1168 g $H_2O$. — 3,650 mg Subst.: 0,253 ccm N (20,0°, 747,5 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{20}H_{22}O_4N_2$ | Ber. | C 67,76 | H 6,26 | N 7,91 |
| | Gef. | „ 67,39 | „ 6,20 | „ 7,94. |

Digitized by Google

### Bereitung der stereoisomeren Brenzcatechite aus den Urethanen.

17,7 g eines der Brenzcatechit-diphenylurethane werden mit 11,2 g fein pulverisiertem Ätzkali innig gemischt und im Destillierkolben erhitzt. Dabei geht eine Mischung von Anilin und dem Diol über. Man nimmt in Wasser auf, entfernt das Anilin mit Äther und dampft die wäßrige Lösung ein; dabei hinterbleibt das dem Urethan entsprechende Diol. Der so gewonnene *trans-Brenzcatechit* schmilzt nach dem Umlösen aus Aceton bei 105°.

Das *trans-Dibenzoat* wird bei der Benzoylierung des Diols in Pyridin erhalten. Aufarbeitung wie üblich. Das Rohprodukt befreit man durch Waschen mit Sodalösung von nebenher gebildeter Benzoesäure und reibt es dann mit kaltem Alkohol an. Die nunmehr weiße Masse wird aus Äthanol oder Benzin (60—70°) umgelöst. Große glänzende Krystalle vom Schmelzp. 94,5°.

Der *cis-Brenzcatechit* läßt sich aus Äther, Essigester oder Benzin (80—90°) umlösen. Den Schmelzpunkt des reinen Produktes fanden wir zu 98°.

Das *cis-Dibenzoat* entsteht bei der Benzoylierung in Pyridin bei Zimmertemperatur. Es ist leicht löslich in den meisten organischen Mitteln, läßt sich aus wenig Alkohol oder Benzin umlösen. Den Schmelzpunkt fanden wir in Übereinstimmung mit Verkade[1]) zu 63,5°.

### Die Aufarbeitung der Fraktion II (Siedep. $160—200^0_{16}$).

Die hochsiedende Fraktion erstarrt nur recht langsam und meistens auch unvollständig. Sie ist eine Mischung dreier stereoisomerer Pyrogallite, von denen sich die $\gamma$-Verbindung direkt abscheiden läßt.

#### *$\gamma$-Pyrogallit.*

Man verreibt die Fraktion II bei Zimmertemperatur mit der dreifachen Menge Aceton. Den ungelöst bleibenden Anteil saugt man ab und löst ihn aus viel Aceton oder aus wenig Äthanol um. Der Stoff ist schon in der Kälte in Wasser und Methanol löslich, schwerer in Benzin, Benzol

[1]) A. 477, 292 (1930).

Digitized by Google

und Äther. Aus Eisessig läßt er sich ebenfalls umlösen. In reinem Zustande schmilzt er bei 148°.

0,1904 g Subst.: 0,3788 g $CO_2$, 0,1579 g $H_2O$.
$C_6H_{12}O_3$ Ber. C 54,50 H 9,16 Gef. C 54,26 H 9,28.

Das *Tribenzoat* erhält man bei der Benzoylierung in Pyridin. Es ist in Wasser schwer löslich, läßt sich dagegen aus Äthanol umkrystallisieren. Schmelzp. 142°. In Chloroform und Essigester löst es sich schon in der Kälte, in Benzol und Aceton in der Hitze. Leichter noch wird es von siedendem Äther oder Alkohol aufgenommen.

0,1500 g Subst.: 0,4008 g $CO_2$, 0,0731 g $H_2O$.
$C_{27}H_{24}O_6$ Ber. C 72,94 H 5,45 Gef. C 72,87 H 5,45.

*Die Tribenzoate des α- und β-Pyrogallits.*

Der beim Anreiben der Fraktion II mit Aceton in Lösung gegangene Teil bleibt nach Abdunsten des Lösungsmittels als Öl zurück, das keinerlei Neigung zur Krystallisation zeigt. Vor der Benzoylierung befreit man es zweckmäßig durch Erhitzen auf dem Wasserbade von kleinen Mengen beigemengten Wassers und setzt dann in Pyridinlösung mit Benzoylchlorid um. Das Gemisch der Tribenzoate wird darauf mit Wasser ausgefällt und zur Entfernung beigemengter Benzoesäure sehr gründlich mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Reibt man den halbfesten Rückstand dann mit Äthanol an, so geht ein Teil in Lösung (A).

*β-Pyrogallit-tribenzoat.* Das ungelöst bleibende krystalline Produkt schmilzt unscharf zwischen etwa 130 und 160°. Beim Ausziehen mit siedendem Alkohol (Lösung B) bleibt das schwerer lösliche β-Tribenzoat als weißes Krystallpulver zurück. Die Extraktion mit Alkohol wird wiederholt, bis der Schmelzpunkt des Rückstandes bei etwa 180° liegt. Zur weiteren Reinigung wird er aus Eisessig umgelöst. Der reine Stoff schmilzt bei 184°. Er ist schwer löslich in Wasser, Benzin, Aceton und Äthanol, löslich in heißem Benzol, Dekalin, Essigester und Eisessig.

0,0474 g Subst.: 0,1262 g $CO_2$, 0,0234 g $H_2O$.
$C_{27}H_{24}O_6$ Ber. C 72,94 H 5,45 Gef. C 72,61 H 5,52.

Zu dem gleichen Stoff gelangt man durch Benzoylierung des weiter unten beschriebenen reinen β-Pyrogallits.

Digitized by Google

*α-Pyrogallit-tribenzoat.* Die bei der Reinigung des β-Pyrogallit-tribenzoats abfallenden alkoholischen Lösungen enthalten das stereoisomere α-Benzoat. Aus der oben als B bezeichneten Lösung krystallisiert es meist schon beim Erkalten aus.[1]) Nach dem Umlösen aus Äthanol bildet es lange Nadeln vom Schmelzp. 142°. Auch die alkoholische Mutterlauge A liefert beim Eindunsten meistens dasselbe Produkt. Es ist in Aceton, Benzol und Chloroform schon in der Kälte löslich, in Methanol, Äthanol, Eisessig oder Benzin in der Hitze, schwerer in Wasser. Umgelöst wird am besten aus Methanol. Mit dem weiter oben beschriebenen Tribenzoat des γ-Pyrogallits gibt es eine starke Schmelzpunktsdepression.

0,0379 g Subst.: 0,1009 g $CO_2$, 0,0196 g $H_2O$.
$C_{27}H_{24}O_6$ Ber. C 72,94 H 5,45 Gef. C 72,61 H 5,79.

Verseifung der Pyrogallit-tribenzoate.

Wir verwandten auf 22 g gut pulverisiertes Benzoat 100 ccm einer 10-proc. Lösung von Ätzkali in Methanol. Nach einstündigem Stehen bei Zimmertemperatur ist die Umsetzung beendet.[2]) Man verdünnt mit 150 ccm Wasser, wobei das ausgeschiedene Kaliumbenzoat wieder in Lösung geht; dann versetzt man das Ganze mit 14 ccm konz. Salzsäure. Die ausgeschiedene Benzoesäure wird abgesaugt, der Rest durch mehrmaliges Ausziehen mit Äther entfernt und dann die wäßrige Lösung zur Trockne eingedampft. Der krystalline Rückstand wird zur Lösung des gebildeten

[1]) Oftmals erscheinen nach dem Absaugen des α-Benzoats aus der alkoholischen Mutterlauge erneut Krystalle. In ihnen liegt das schon auf S. 40 beschriebene γ-Benzoat vor, das den Isomeren in kleiner Menge beigemengt ist, weil die Abtrennung des γ-Pyrogallits mit Aceton nicht quantitativ erfolgt. Da es den gleichen Schmelzpunkt wie das α-Benzoat besitzt, auch zuweilen vor diesem aus der alkoholischen Lösung krystallisiert, empfiehlt es sich, in jedem Falle nachzuprüfen, ob in einer erhaltenen Krystallisation α- oder γ-Benzoat vorliegt (Mischschmelzpunkt).

[2]) Nur die β-Verbindung bedarf geringer Wärmezufuhr (kurzes Erwärmen auf dem Wasserbade!). Das Ende der Verseifung ist in jedem Falle leicht daran zu erkennen, daß eine Probe der Mischung sich in Wasser vollständig löst.

Digitized by Google

Pyrogallits dreimal mit heißem Aceton ausgezogen. Beim Eindampfen dieser Lösungen hinterbleibt das Triol, das aus Aceton, Alkohol oder Eisessig umgelöst werden kann. Ausbeute etwa 85—90 Proc. d. Th.

*α-Pyrogallit.*

Aus Essigester oder Aceton fallen farblose Nadeln, die bei 108° schmelzen, aber schon einige Grade vorher (etwa 105°) zu erweichen beginnen. Das Triol ist in allen Mitteln leichter löslich als das γ-Isomere.

0,0366 g Subst.: 0,0734 g $CO_2$, 0,0299 g $H_2O$.
$C_6H_{12}O_3$ Ber. C 54,50 H 9,16 Gef. C 54,70 H 9,14.

*β-Pyrogallit.*

Der *β-Pyrogallit* erstarrt beim Eindampfen der Acetonlösung manchmal nicht sogleich. Der zähflüssige Rückstand wird jedoch beim Anreiben mit wenig Aceton leicht fest. Er wird zunächst aus dem gleichen Agens, dann aus Essigester umgelöst. Der Schmelzpunkt des reinen Produkts liegt bei 124—125° (unkorr.).

0,0449 g Subst.: 0,0894 g $CO_2$, 0,0374 g $H_2O$.
$C_6H_{12}O_3$ Ber. C 54,50 H 9,16 Gef. C 54,30 H 9,32.

Die Tri-(*l*-menthylurethane) der Pyrogallite.

*α-Pyrogallit-trimenthylurethan.* Man erhitzt 0,2 g α-Pyrogallit mit 0,8 g *l*-Menthylisocyanat 4 Stunden auf 170 bis 180°. Die flüssige Masse erstarrt dabei fast vollständig. Nach dem Erkalten reibt man das Reaktionsprodukt mit 5 ccm Benzin gründlich durch. Saugt man nach 10 Minuten ab, so erhält man 0,9 g eines weißen krystallinen Produktes, das bei 213° scharf schmilzt. Es ist in Äther, Alkohol, Aceton, Benzol oder Essigester schon in der Kälte löslich; in viel Benzin oder etwas Dekalin löst es sich in der Hitze. Umgelöst wird aus Tetrachlorkohlenstoff, aus dem der Stoff in feinen Nadeln herauskommt. Die bei der Krystallisation erhaltene Substanz zeigt eine Eigenschaft, die das ursprüngliche Produkt nicht aufwies: sie schmilzt bei etwa 120° kurz zusammen, wird aber sofort wieder fest und verflüssigt sich erneut erst bei 213°.

Digitized by Google

0,0388 g Subst.: 0,0987 g $CO_2$, 0,0368 g $H_2O$.

$C_{39}H_{69}O_6N_3$ Ber. C 69,27 H 10,30 Gef. C 69,38 H 10,61.

Das Drehungsvermögen wurde in Benzol bestimmt:

$$[\alpha]_D^{23} = \frac{-4,78 \times 100}{1 \times 8,01} = -59,6^0.$$

*γ-Pyrogallit-trimenthylurethan.* Für die Umsetzung des γ-Pyrogallits mit *l*-Menthylisocyanat erwies sich die bei dem α-Isomeren eingehaltene Temperatur von 170—180° als zu hoch; es tritt unter Dunkelfärbung teilweise Zersetzung der Reaktionsmasse ein. Andererseits geht die Anlagerung bei 120° sehr langsam vor sich. Um eine mittlere Temperatur konstant einhalten zu können, wurde die Umsetzung in siedendem Brombenzol (Siedep. 156°) als Badflüssigkeit vorgenommen. Nach 6 Stunden ist die Masse nahezu fest. Sie wird wie die α-Verbindung nach dem Erkalten mit Benzin angerieben. Bei einem Ansatz von 0,4 g Pyrogallit und 1,6 g *l*-Menthylisocyanat wurden 1,3 g des Triurethans erhalten. Löslichkeitsverhältnisse ähnlich wie die der α-Verbindung. Umgelöst wird aus wenig Benzin oder Tetrachlorkohlenstoff. Die aus diesen Agentien krystallisierende Substanz zeigt wieder die Erscheinung des „doppelten Schmelzpunktes".[1]) Bei etwa 130° schmilzt sie deutlich zusammen, erstarrt aber alsbald wieder und wird erneut erst bei 208° flüssig. Mit dem α-Trimenthylurethan gemischt, zeigt sie eine starke Depression des Schmelzpunktes.

0,0455 g Subst.: 0,1158 g $CO_2$, 0,0423 g $H_2O$. — 0,7591 g Subst. in 15,47 g Benzol: $\Delta = 0,365^0$ (kryoskopisch).

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{39}H_{69}O_6H_3$ | Ber. | C 69,27 | H 10,30 | Mol.-Gew. | 675,6 |
| | Gef. | „ 69,41 | „ 10,40 | „ | 672,1. |

Das Drehungsvermögen wurde in Benzol bestimmt:

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{-11,57^0 \times 100}{1 \times 20,58} = -56,2^0.$$

*Die β-Pyrogallit-tri-(l-menthylurethane)* konnten bisher nicht krystallisiert erhalten werden. Die Umsetzung des β-Pyrogallits mit *l*-Menthylisocyanat führt zu einer durchsichtigen, nahezu festen Masse, die in allen organischen Medien leicht löslich ist. Die Lösungen in Benzin oder Tetrachlorkohlenstoff schieden auch bei wochenlangem Stehen oder starker Abkühlung keine Krystalle der Reaktionsprodukte aus.

Der *Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft*, die die vorliegende Untersuchung wesentlich förderte, sprechen wir unseren ergebensten Dank aus.

[1]) In einem Falle wurde beim Umlösen aus Benzin beobachtet, daß die bereits gelöste Substanz sich in der Hitze wieder abschied und nun viel schwerer löslich geworden war; das Produkt zeigte dann nur noch den höher liegenden Schmelzpunkt; offenbar war Umwandlung in das Polymere schon in der heißen Lösung eingetreten.

Digitized by Google

# Über die Haftfestigkeit von Alkylen am Benzolkern;

von *K. v. Auwers* und *E. Janssen.*

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg.]

(Eingelaufen am 10. September 1930.)

Die früher im hiesigen Laboratorium ausgeführten Untersuchungen[1]) über die Wanderung von Alkylen bei der Friesschen Verschiebung hatten u. a. ergeben, daß *Äthyl* an den Kohlenstoffatomen des *Benzolringes* weniger fest haftet als *Methyl*, und dieser Unterschied einen bestimmten Einfluß auf den Verlauf dieser Reaktion ausübt. Entsprechendes hatte sich auch für die C-Methyl- und Äthylderivate von *Oxy-pyrazolinen*[2]) und *Pyrazoleninen*[3]) ergeben. Wie sich das Verhältnis bei höheren Alkylen stellt, war bei jenen Arbeiten entweder nicht untersucht worden oder zweifelhaft geblieben. Um hierüber etwas mehr Aufschluß zu erhalten, studierte man die Friessche Verschiebung an Phenolen mit höheren Alkylen.

Zur ersten Versuchsreihe dienten Substanzen vom allgemeinen Schema A, wo R *Methyl*, *Äthyl*, *Propyl*, *Butyl*, *Heptyl* und *Dodecyl* sein konnte. Zur Gewinnung dieser Verbindungen stellte man zunächst die Ester des *vic.* m-Xylenols mit den homologen Fettsäuren dar, lagerte diese in die isomeren p-Oxyketone um, reduzierte diese nach Clemmensen zu Trialkylphenolen und bereitete schließlich deren Essigsäureester.

Nach den früheren Erfahrungen konnten beim Verbacken dieser Substanzen mit Aluminiumchlorid die nach A formulierten Produkte entstehen:

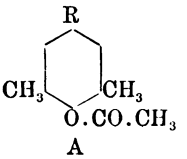
---

[1]) Auwers, Bundesmann u. Wieners, A. **447**, 162 (1926); Auwers u. W. Mauss, A. **460**, 240 (1928).

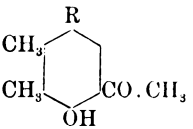
[2]) Auwers u. Dersch, A. **462**, 112 (1928).

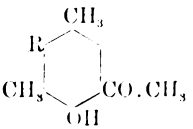
[3]) Auwers u. Bergmann, A. **472**, 287 (1929).

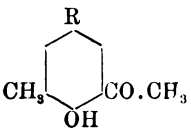
Digitized by Google

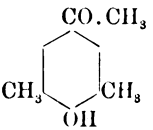


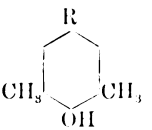
A











Auch konnte ein Teil des angewandten Esters unverändert bleiben.

Die Aufarbeitung der Reaktionsgemische geschah im allgemeinen nach folgendem Schema: Durch gleichzeitige Behandlung mit Claisenscher Lauge und Petroläther trennte man den noch vorhandenen Ester von den entstandenen phenolischen Produkten, setzte diese dann wieder in Freiheit und unterwarf sie der Wasserdampfdestillation. Hierbei blieben die *para*-Oxyketone neben dem niemals fehlenden Harz im Kolben zurück. Im Destillat befanden sich die *ortho*-Oxyketone und die durch einfache Verseifung entstandenen Phenole. Eine leidliche Trennung ließ sich meist durch fraktionierte Destillation im Vakuum erzielen. In anderen Fällen schied man das Keton als p-Nitrophenylhydrazon aus der Mischung ab und gewann aus dem Filtrat das Phenol. Schwierig war die Aufarbeitung, wenn es sich um Derivate von Phenolen mit schweren Substituenten handelte, da diese Substanzen nur langsam mit Wasserdämpfen übergingen und daher sowohl im Destillat, wie im Rückstand angetroffen wurden. Eine allgemeine Regel für die Aufarbeitung läßt sich da nicht geben; bemerkt sei nur, daß *ortho*-Oxyketone nicht selten beim Verreiben mit Natronlauge sich als Natriumsalze abscheiden und auf diese Weise ziemlich vollständig abgetrennt werden können.

Über die wesentlichen Ergebnisse der einzelnen Versuche gibt die folgende Tab. I Auskunft. Zum Verständnis der Zahlen der 1. Spalte sei folgendes bemerkt: Man wog den unverändert zurückgewonnenen Ester und das durch

Digitized by Google

Verseifung zurückgebildete Phenol und berechnete daraus, wieviel von dem Ausgangsmaterial an der Verschiebung teilgenommen hatte. Die Gewichte des erhaltenen *ortho*- und *para*-Ketons gaben dann an, wieviele Procente des umgesetzten Materials in diese Substanzen übergeführt worden waren. Der an 100 fehlende Teil bestand aus Harz.

Tabelle I.

| R in Formel A ersetzt durch | | Davon *para*-Produkt | Davon *ortho*-Produkt |
|---|---|---|---|
| $CH_3$ | 43 | 1 | 42 |
| $C_2H_5$ | 74 | 70 | 4 |
| $C_3H_7$ | 47 | 46 | 1 |
| $C_4H_9$ | 50 | 40 | 10 |
| $C_7H_{15}$ | 21,5 | 18 | 3,5 |
| $C_{12}H_{25}$ | 20 | 20 | — |
| $CH_2.C_6H_5$ | 65 | 65 | — |

Es fällt sofort die Sonderstellung des *Methyls* in die Augen. Schon die früheren Versuche hatten gezeigt, daß bei Besetzung der *ortho*- und *para*-Stellungen durch gleiche Substituenten die Verdrängung ganz überwiegend den *ortho*-Substituenten betrifft, dieser also lockerer gebunden ist. Dem entspricht das Verhalten des *Mesitylacetats*. Aber in allen anderen Fällen findet das Umgekehrte statt, denn trotz seiner begünstigten Stellung muß in der übergroßen Menge des Materials der *para*-Substituent weichen.

Besonders schroff ist der Gegensatz zwischen Methyl und dem ihm folgenden *Äthyl*. Dann nimmt anscheinend die Haftfestigkeit wieder zu, doch ist beim *Heptyl*- und *Dodecyl*-Derivat die Verharzung so stark, daß sich aus den gefundenen Zahlen keine sicheren Schlüsse ziehen lassen. Daß *Benzyl* ähnlich leicht abgespaltet wird wie Äthyl, steht mit anderen Beobachtungen über die geringe Haftfestigkeit dieses Radikals im Einklang.

Der verdrängte *para*-Substituent wird nicht, wie es für *ortho*-Substituenten in einer größeren Zahl von Beispielen nachgewiesen wurde, am Benzolring verschoben, sondern

Digitized by Google

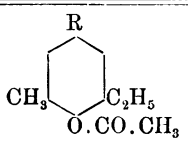
er tritt aus dem Molekül aus, denn in allen Fällen entstand als einziges nachweisbares *para*-Oxyketon das *p-Aceto-vic.-m-xylenol.* Vermutlich hängt dies mit der Struktur der untersuchten Verbindungen zusammen, denn das wandernde Alkyl könnte nur die Nachbarstellung zum verdrängenden Acetyl aufsuchen, dies ist aber eine Radikalgruppierung, die nach den früheren Beobachtungen nicht begünstigt ist.

Daß das *ortho*-ständige Methyl im Falle des Mesitylacetates an das zu ihm *para*-ständige Kohlenstoffatom springt, im homologen Äthyl-derivat aber an Stelle des Äthyls tritt und dieses zur Seite schiebt, wurde bereits früher festgestellt. Was bei den weiteren Verbindungen der Tabelle geschieht, konnte nicht ermittelt werden, da bei den in kleinem Maßstab ausgeführten Versuchen die Mengen der *ortho*-Oxyketone regelmäßig so gering waren, daß ihre Identifizierung nicht möglich war.

Für eine zweite Versuchsreihe wählte man Verbindungen von der Form B, in denen R in derselben Weise verändert wurde wie in der ersten Gruppe.

Die Ergebnisse sind in Tab. II zusammengestellt.

Tabelle II

| B  R = | Davon *para*-Produkt | Davon *ortho*-Produkt |
|---|---|---|
| $CH_3$ . . . . . 70 | — | 70 |
| $C_2H_5$ . . . . . 70 | — | 70 |
| $C_3H_7$ . . . . . 30 | Spur | 30 |
| $C_4H_9$ . . . . . 46 | — | 46 |
| $C_7H_{15}$ . . . . . 33 | — | 33 |
| $C_{12}H_{25}$ . . . . . 5 | Spur | — |

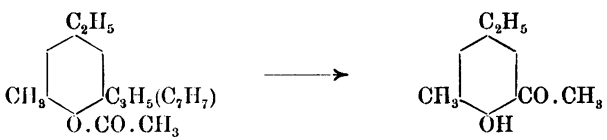
Während die Verbindungen der ersten Gruppe mit Ausnahme des Mesitylderivates ganz überwiegend in *para*-Oxyketone verwandelt wurden, entstehen in der zweiten Gruppe so gut wie ausschließlich *ortho*-Derivate, da das *ortho*-ständige Äthyl dem wandernden Acetyl geringeren Widerstand

Digitized by Google

leistet als jeder der in *para*-Stellung befindlichen Substituenten. Beide Versuchsreihen zusammen lassen also deutlich erkennen, in wie hohem Maße der Reaktionsverlauf von der Haftfestigkeit der einzelnen Alkyle abhängt.

Bei der Umlagerung der beiden ersten Verbindungen von Tab. II begibt sich, wie bereits früher gefunden wurde, das verdrängte Äthyl zwischen die beiden Methyle. Leider gelang es nicht, auch bei den Homologen den Verbleib des Äthyls nach der Verschiebung zu ermitteln, da die Produkte uneinheitlich waren und wegen der starken Verharzung nur in so geringen Mengen erhalten wurden, daß auf eine nähere Untersuchung verzichtet werden mußte. Nur im Fall des *Butyl*-derivates konnte festgestellt werden, daß das Äthyl nicht gewandert, sondern aus dem Molekül ausgetreten war. Das gewonnene *ortho*-Oxyketon erwies sich nämlich als *2-Methyl-4-butyl 6-aceto-phenol*, wie durch Vergleich mit einem auf andere Weise aufgebauten Präparat bewiesen wurde. Möglicherweise erschweren *para*-Substituenten von größerer Raumerfüllung die Einschaltung des Äthyls zwischen die beiden anderen Substituenten, doch bleibt diese Frage vorläufig noch offen.

Im Anschluß an die eben besprochene Versuchsreihe wurde der Verschiebungsprozeß beim *2-Methyl-4-äthyl-6-allyl- und -6-benzyl-phenol* studiert. In diesen Substanzen befindet sich sowohl in *ortho*- wie in *para*-Stellung ein lose haftender Substituent. In beiden Fällen verlief die Reaktion — abgesehen von der üblichen Verharzung — ausschließlich nach dem Schema:




Die Ausbeute an *ortho*-Oxyketon betrug bei der Allylverbindung 50 Proc. des umgesetzten Acetates, beim Benzylderivat 63 Proc.

Die Tatsache, daß nur die *ortho*-Substituenten verdrängt wurden, ist nicht überraschend, denn da sich Äthyl, Allyl

Digitized by Google

und Benzyl in ihrer Bindungsfestigkeit am Kohlenstoff nur wenig voneinander zu unterscheiden scheinen, tritt die Regel in Kraft, daß ceteris paribus in erster Linie der *ortho*-Substituent seinen Platz verlassen muß. Ob die Reaktion im Sinne dieser Regel auch dann verläuft, wenn sich Äthyl in *ortho*-, Allyl oder Benzyl in *para*-Stellung befinden, wäre noch zu prüfen.

Wie das obige Schema zeigt, werden Allyl und Benzyl bei der Verschiebung des Acetyls abgespaltet, während Äthyl in der analogen Verbindung unter den gleichen Bedingungen im Molekül wandert. Dieser Unterschied kann durch die größere Raumerfüllung jener Radikale bedingt sein; sie kann aber auch darauf hindeuten, daß ihre Haftfestigkeit am Kohlenstoff noch geringer als die des Äthyls ist. Denn nach mannigfachen Beobachtungen verlieren Radikale um so leichter den Zusammenhang mit dem Molekülverband, je schwächer ihr Haftvermögen ist.

Oben wurde erwähnt, daß sich aus der ersten Versuchsreihe nichts Sicheres hinsichtlich der Haftfestigkeit der höheren Alkyle ergebe. Es wurde daher zur Ergänzung die Friessche Verschiebung mit dem Acetylderivat des 2,4-*Dimethyl-6-heptyl-phenols* durchgeführt. War die Haftfestigkeit von Heptyl größer als die von Methyl, so war es denkbar, daß nicht ausschließlich das *ortho*-ständige Heptyl, sondern in einem Teil des Materials statt seiner das *para*-ständige Methyl verdrängt werden würde. Es wurde jedoch lediglich *ortho*-Oxyketon gebildet, ein Ergebnis, aus dem sich kein Schluß ziehen läßt.

Mehr Erfolg hatte ein Versuch mit dem Acetylderivat des 2-*Methyl-4-äthyl-6-propyl-phenols*. Während beim Verbacken des isomeren Esters mit umgekehrter Stellung von Äthyl und Propyl ausschließlich ein *ortho*-Oxyketon entstanden war (vgl. Tab. 1), erhielt man hier ungefähr gleiche Mengen von 2-*Methyl-4-aceto-6-propyl-phenol* und einem *ortho*-Oxyketon, dessen Natur noch nicht aufgeklärt worden ist. In einem beträchtlichen Teil des Materials hatte also das *Propyl*, obwohl es sich in ungünstiger Stellung befand,



Digitized by Google

seinen Platz behauptet, ein Beweis dafür, daß dieses Radikal fester am Kohlenstoff haftet als Äthyl.

Als sicheres Ergebnis der gesamten Untersuchung kann gebucht werden, daß von Alkylen *Methyl* besonders *fest*, *Äthyl* besonders *lose* am Kohlenstoff haftet, während *Propyl* eine mittlere Stellung einnimmt. Das Gleiche hat bekanntlich Meerwein[1]) bei seinen Studien über die Pinakolinumlagerung festgestellt, nur erschien das Verhältnis der Haftfestigkeiten untereinander etwas anders. Die Bindung des *Butyls* ist nach Meerwein schwächer als die des Propyls, so daß nach ihm die Haftfestigkeit oder Valenzbeanspruchung in der Reihe der Alkyle periodisch wechselt. Welchen Platz unter den Alkylen das Butyl in dieser Hinsicht bei der Friesschen Verschiebung einnimmt, lassen unsere bisherigen Versuche noch nicht erkennen, doch wird sich voraussichtlich dieser Punkt aufklären lassen. Die Versuche nochmals auf die höheren Alkyle auszudehnen, dürfte wenig Zweck haben, da durch die bei den Homologen immer stärker werdende Verharzung die erhaltenen Daten entwertet werden. Auch ist, wie bereits Meerwein hervorhob, anzunehmen, daß die Unterschiede zwischen den einzelnen Alkylen mit deren zunehmender Schwere immer geringer und damit schwieriger nachweisbar werden.

Dagegen soll noch genauer geprüft werden, ob die Periodizität der Haftfestigkeit von Alkylen unter den Bedingungen der Friesschen Verschiebung nicht nur bei den ersten 3 Gliedern der Reihe in Erscheinung tritt, sondern sich auch noch bei den Butyl- und Amyl-verbindungen bemerkbar macht. Daneben wird es von Interesse sein, das Stärkeverhältnis der Bindungen von Äthyl und Radikalen wie Allyl und Benzyl zu ermitteln, denn das Äthyl scheint diesen Gruppen, deren besonders geringes Haftvermögen bekannt ist, näher zu stehen als im allgemeinen angenommen wird. Auf den bemerkenswerten Gegensatz, der in dieser Hinsicht zwischen der Bindung an Kohlenstoff und an Stickstoff besteht, wurde bereits früher hingewiesen.[2])

[1]) A. 419, 121 (1919).

[2]) Vgl. z. B. A. 472, 298 (1929).

Digitized by Google

## Experimenteller Teil.

Darstellung des Phenolester, Durchführung der Friesschen Verschiebung, Aufarbeitung der Reaktionsgemische und Reinigung der Endprodukte geschah nach den früheren Arbeitsweisen.[1]) Nähere Angaben über die Einzelheiten der Versuche sind in der Dissertation des einen von uns[2]) zu finden. Zur Gewinnung von *para*-Oxyketonen wurden die Gemische von Phenolestern und Aluminiumchlorid in der Regel sofort auf 130—140° erhitzt, während man zu Erzielung guter Ausbeuten von *ortho*-Derivaten die Gemische erst über Nacht stehen ließ und dann auf 100—110° erhitzte. Verharzung trat stets in geringerem oder stärkerem Maß ein; es wird darum im folgenden nicht mehr besonders darauf hingewiesen. Um die für die Weiterverarbeitung erforderlichen Substanzmengen nicht unnötig zu schmälern, wurde bei Zwischenprodukten mitunter davon abgesehen, sie durch mehrfache Rektifikation auf einen scharfen Siedepunkt zu bringen. Jedoch wurde die Reinheit aller Substanzen analytisch kontrolliert. Der verwendete „*Petroläther*" siedete bei 30—50°, das „*Ligroin*" bei 70—90°, das „*Schwerbenzin*" bei 120—150°.

Die folgenden Überschriften bezeichnen die Phenolester, deren Verschiebung jeweils untersucht wurde.

### *Acetat des 2,6-Dimethyl-4-äthyl-phenols.*

Der Körper wurde nach den früheren Angaben dargestellt.[3]) Die Verschiebung bestätigte im wesentlichen die seinerzeit gemachten Beobachtungen. Aus 3 g Ester erhielt man 1 g *4-Aceto-2,6-dimethyl-phenol*, 0,1 g unreines *2-Aceto-4,6-dimethyl-phenol* und 0,2 g Ausgangsmaterial.

### *Acetat des 2,6-Dimethyl-4-propyl-phenols.*

Aus 24 g *vic.* m-Xylenol und 20 g Propionylchlorid gewann man 28 g des *Propionsäureesters.* Schwach rosa gefärbtes Öl vom Siedepunkt 234—236°.

0,1007 g Subst.: 0,2734 g $CO_2$, 0,0719 g $H_2O$.

$C_{11}H_{14}O_2$ Ber. C 74,1 H 7,9 Gef. C 74,1 H 8,0.

27 g Ester wurden unter milden Bedingungen mit Aluminiumchlorid behandelt. Das Reaktionsprodukt, das *2,6-Dimethyl-4-propiophenol*, wurde erst mit heißem Wasser gewaschen, nach dem Trocknen mit Petroläther verrieben und schließlich aus Xylol umkrystallisiert. Ausbeute: 16 g. Derbe, weiße Krystalle; aus Schwerbenzin Nadeln. Schmelzp. 106—106,5° Sublimiert in feinen, weißen Nadeln. Leicht löslich in Alkohol, Benzol und verdünnter Natronlauge.

---

[1]) A. **447**, 175 (1926). [2]) Marburg, 1930.
[3]) A. **460**, 266 (1928).



Digitized by Google

0,1039 g Subst.: 0,2822 g $CO_2$, 0,0742 g $H_2O$.

$C_{11}H_{14}O_2$ Ber. C 74,1 H 7,9 Gef. C 74,1 H 8,0.

Aus 15 g dieses Oxyketons erhielt man nach Clemmensen 7 g *2,6-Dimethyl-4-propyl-phenol*, das unter 20 mm Druck zwischen 130° und 138° überging und sofort fest wurde. Fächerförmige, weiße Krystalle aus Petroläther. Schmelzp. 33—34°. Leicht löslich.

0,1091 g Subst.: 0,3230 g $CO_2$, 0,0984 g $H_2O$.

$C_{11}H_{16}O$ Ber. C 80,4 H 9,8 Gef. C 80,7 H 10,1.

Das *Acetat* des Phenols ist ein farbloses Öl, das bei 252—260° siedet.

0,1482 g Subst.: 0,4116 g $CO_2$, 0,1201 g $H_2O$.

$C_{13}H_{18}O_2$ Ber. C 75,7 H 8,8 Gef. C 75,7 H 9,1.

Nach der *Verschiebung* (6 g Ester) nahm man das Rohprodukt in Claisenscher Lauge auf und schüttelt mit Petroläther durch. Beim Verdunsten des Äthers hinterblieben 0,5 g unveränderter Ester. Die alkalische Lösung säuerte man an und blies Wasserdampf hindurch. Aus dem Rückstand isolierte man 1,5 g *2,6-Dimethyl-4-aceto-phenol*. Das Übergegangene ließ sich durch Destillation im Vakuum zerlegen in 2 g *2,6-Dimethyl-4-propyl-phenol*, das durch Mischschmelzpunkt identifiziert wurde, und 0,2 g eines durch dieses Phenol verunreinigten *ortho-Oxyketons*. Es wurde durch Eisenchlorid violett gefärbt und löste sich in Laugen mit gelber Farbe. Zur Identifizierung reichte die geringe Menge nicht aus.

*Acetat des 2,6-Dimethyl-4-butyl-phenols.*

30 g *vic.* m-Xylenol und 27 g Butyrylchlorid lieferten 29 g *Ester*. Schwach gelbliches Öl vom Siedep. 248—250°.

0,1142 g Subst.: 0,3148 g $CO_2$, 0,0821 g $H_2O$.

$C_{12}H_{16}O_2$ Ber. C 75,0 H 8,4 Gef. C 75,2 H 8,0.

27 g Ester wurden unter milden Bedingungen nach Fries behandelt. Aufarbeitung wie oben. Ausbeute: 18 g *2,6-Dimethyl-4-butyro-phenol*. Weiße Nadeln aus Schwerbenzin. Schmelzp. 124—125°. Sublimiert. Im allgemeinen leicht löslich.

0,1194 g Subst.: 0,3276 g $CO_2$, 0,0883 g $H_2O$.

$C_{12}H_{16}O_2$ Ber. C 75,0 H 8,4 Gef. C 74,8 H 8,3.

Die Reduktion von 18 g Oxyketon nach Clemmensen dauerte 15 Stunden, die Ausbeute an *2,6-Dimethyl-4-butyl-phenol* betrug 8 g. Das Phenol ging unter 20 mm Druck von 138 bis 146° über, erstarrte in einer Kältemischung und konnte aus Petroläther umkrystallisiert

Digitized by Google

werden. Weiße, fächerförmig verwachsene Nadeln vom Schmelzpunkt 32,5—33,5°. In allen organischen Mitteln leicht löslich.

0,1025 g Subst.: 0,3050 g $CO_2$, 0,0964 g $H_2O$.

$C_{12}H_{18}O$ Ber. C 80,9 H 10,2 Gef. C 81,2 H 10,5.

Das *Acetat*, ein farbloses Öl, siedete bei 268—276°.

0,1400 g Subst.: 0,3927 g $CO_2$, 0,1165 g $H_2O$.

$C_{14}H_{20}O_2$ Ber. C 76,3 H 9,2 Gef. C 76,5 H 9,3.

Die *Verschiebung* dauerte bei Verarbeitung von 5 g Ester 3 Stunden. Aufarbeitung wie oben. 1,5 g Ester wurden zurückgewonnen. Im Kolben blieb bei der Wasserdampfdestillation 1 g *2,6-Dimethyl-4-aceto-phenol*. Über gingen 1,2 g *2,6-Dimethyl-4-butyl-phenol* (Mischschmelzpunkt) und 0,2 g eines *ortho*-Oxyketons (Siedep.$_{16}$ 160—178°), das an der blauen Färbung mit Eisenchlorid und der gelben Farbe seiner Lösung in Alkali als solches erkannt wurde, aber nicht identifiziert werden konnte.

*Acetat des 2,6-Dimethyl-4-heptyl-phenols.*

Aus 31 g *vic.* m-Xylenol und 34 g Heptoylchlorid gewann man 46 g *Ester*, ein farbloses Öl vom Siedep.$_{12}$ 162—164°.

0,1264 g Subst.: 0,3570 g $CO_2$, 0,1058 g $H_2O$.

$C_{15}H_{22}O_2$ Ber. C 76,9 H 9,5 Gef. C 77,0 H 9,4.

Durch Verschiebung unter milden Bedingungen entstanden aus 46 g Ester 30 g *2,6-Dimethyl-4-heptoyl-phenol*. Das Rohprodukt nahm man in Äther auf und reinigte es durch Destillation, bei der es unter 12 mm Druck zwischen 220° und 230° überging. Das erstarrte Produkt wurde aus Ligroin umkrystallisiert. Schwach gelbliche Krystalle vom Schmelzpunkt 92—93°. Leicht löslich.

0,1012 g Subst.: 0,2860 g $CO_2$, 0,0869 g $H_2O$.

$C_{15}H_{22}O_2$ Ber. C 76,9 H 9,5 Gef. C 77,1 H 9,6.

30 g Oxyketon wurden 32 Stunden nach Clemmensen behandelt. Die Ausbeute an *2,6-Dimethyl-4-heptyl-phenol* betrug 15 g. Das Rohprodukt destillierte unter 12 mm Druck von 170—185°, erstarrte und wurde aus Petroläther umkrystallisiert. Feine, weiße Nadeln vom Schmelzp. 48,5—49°. Leicht löslich.

0,1198 g Subst.: 0,3593 g $CO_2$, 0,1189 g $H_2O$.

$C_{15}H_{24}O$ Ber. C 81,7 H 11,0 Gef. C 81,8 H 11,1.

Das *Acetat* dieses Phenols ging unter 14 mm Druck bei 180—190° über und wurde gleichfalls fest. Feine, weiße Krystalle aus Petroläther. Schmelzp. 37,5—38°.

Digitized by Google

0,1036 g Subst.: 0,2967 g $CO_2$, 0,0943 g $H_2O$.

$C_{17}H_{26}O_2$ Ber. C 77,8 H 10,0 Gef. C 78,1 H 10,2.

10 g Acetat wurden 4 Stunden mit Aluminiumchlorid auf 130° bis 140° erhitzt. Der Lösung des Rohproduktes in Claisenscher Lauge wurde durch Petroläther nichts entzogen; es war also kein unveränderter Ester mehr vorhanden. Beim Ansäuern fiel ein Öl aus, das rasch erstarrte. Bei der Vakuumdestillation gingen 4 g zwischen 180° und 190° über. Als man dieses Produkt mit Petroläther verrieb, blieben 0,7 g ungelöst zurück und wurden am Schmelz- und Mischschmelzpunkt als *2,6-Dimethyl-4-aceto-phenol* erkannt. Das Filtrat hinterließ nach dem Eindunsten nur reines *2,6-Dimethyl-4-heptyl-phenol.* Eine höher, unter 16 mm Druck bei 200—220°, übergehende Fraktion, deren Gewicht etwa 1 g betrug, färbte sich mit Eisenchlorid tief grün und gab ein schwer lösliches grünstichig-gelbes Natriumsalz. Die Substanz konnte nicht identifiziert werden, da sich auch ihr p-Nitrophenylhydrazon nicht reinigen ließ.

*Acetat des 2,6-Dimethyl-4-dodecyl-phenols.*

Aus 24 g *vic.* m-Xylenol und 46 g Laurylchlorid wurden 46 g *Ester* gewonnen. Feine, spitze Nadeln aus Petroläther. Schmelzp. 28—29° Siedep.$_{12}$ 216—218°. Leicht löslich.

0,1576 g Subst.: 0,4568 g $CO_2$, 0,1470 g $H_2O$.[1])

$C_{20}H_{32}O_2$ Ber. C 78,9 H 10,6 Gef. C 79,1 H 10,4.

Milde Verschiebung lieferte aus 45 g Ester 30 g *2,6-Dimethyl-4-lauryl-phenol.* Das Rohprodukt wurde nach der Vakuumdestillation fest. Feine, weiße Krystalle aus Petroläther. Schmelzp. 52—53°. Leicht löslich.

0,1144 g Subst.: 0,3321 g $CO_2$, 0,1096 g $H_2O$.

$C_{20}H_{32}O_2$ Ber. C 78,9 10,6 Gef. C 79,2 H 10,7.

Die Reduktion dauerte 32 Stunden. Das rohe *2,6-Dimethyl-4-dodecyl-phenol* destillierte unter 12 mm Druck zwischen 210° und 225°, erstarrte und wurde aus Petroläther umkrystallisiert. Büschelförmig verwachsene, weiße Nadeln vom Schmelzp. 65—66°. Ausbeute: 13 g aus 30 g Oxyketon.

0,1038 g Subst.: 0,3153 g $CO_2$, 0,1114 g $H_2O$.

$C_{20}H_{34}O$ Ber. C 82,7 H 11,8 Gef. C 82,8 H 12,0.

Das *Acetat* kam aus Petroläther in strahlig verwachsenen, weißen Krystallen heraus. Schmelzp. 57—58°. Leicht löslich.

0,1198 g Subst.: 0,3497 g $CO_2$, 0,1172 g $H_2O$.

$C_{22}H_{36}O_2$ Ber. C 79,5 H 10,9 Gef. C 79,6 H 10,9.

[1]) Analyse von Herrn Schwarzkopf.

Digitized by Google

Zur *Verschiebung* erhitzte man 8 g Ester 4 Stunden mit Aluminiumchlorid. Aus dem Rohprodukt ließ sich durch Behandeln mit Claisenscher Lauge und Petroläther 1 g Ester zurückgewinnen. Das beim Ansäuern ausgefallene Öl wurde im Vakuum destilliert. Die Fraktion vom Siedep.$_{12}$ 210—230° ging beim Verreiben mit Petroläther zum größeren Teil in Lösung. Zurück blieben 1,5 g *2,6-Dimethyl-4-aceto-phenol*, aus der Lösung gewann man 3,5 g reines *2,6-Dimethyl-4-dodecyl-phenol*. Für das Vorhandensein eines *ortho*-Oxyketons fanden sich keine Anzeichen.

*Acetat des 2,6-Dimethyl-4-benzyl-phenols.*

25 g *vic.* m-Xylenol und 32 g Benzoylchlorid lieferten 32 g *Benzoat*. Derbe, weiße Krystalle aus Petroläther. Schmelzp. 40,5—41°. Siedepunkt 310—320°. Leicht löslich.

0,1212 g Subst.: 0,3552 g $CO_2$, 0,0650 g $H_2O$.

$C_{15}H_{14}O_2$ Ber. C 79,6 H 6,2 Gef. C 79,9 H 6,0.

Aus 30 g Benzoat wurden durch milde Verschiebung 14 g *2,6-Dimethyl-4-benzoyl-phenol* erhalten. Man wusch das Rohprodukt erst mit heißem Wasser, dann mit Petroläther und krystallisierte es schließlich aus Schwerbenzin um. Derbe, farblose Nadeln vom Schmelzp. 142—142,5°. Löst sich in Laugen mit grünstichig gelber Farbe.

0,1064 g Subst.: 0,3095 g $CO_2$, 0,0560 g $H_2O$.

$C_{15}H_{14}O_2$ Ber. C 79,6 H 6,2 Gef. C 79,3 H 5,9.

Die Reduktion nach Clemmensen verlief schlecht, denn aus 13 g Oxyketon gewann man nur 3,5 g *2,6-Dimethyl-4-benzyl-phenol*. Nach der Vakuumdestillation wurde die Substanz auf Ton abgepreßt und dann aus Petroläther umkrystallisiert. Feine, weiße Nadeln vom Schmelzp. 66,5—67,5°. Siedep.$_{20}$ 195—200°. In organischen Mitteln im allgemeinen leicht löslich, jedoch schwer in wäßrigen Laugen.

0,1640 g Subst.: 0,5094 g $CO_2$, 0,1075 g $H_2O$.

$C_{15}H_{16}O$ Ber. C 84,9 H 7,6 Gef. C 84,7 H 7,3.

Das *Acetat* ist ein farbloses Öl, das bei 324—326° siedet.

0,1466 g Subst.: 0,4330 g $CO_2$, 0,0910 g $H_2O$.

$C_{17}H_{18}O_2$ Ber. C 80,3 H 7,1 Gef. C 80,5 H 6,9.

Zur *Verschiebung* wurden 3 g Ester 3 Stunden mit Aluminiumchlorid verbackt. Unveränderter Ester war nur in Spuren vorhanden. Nach der Behandlung mit Wasserdampf fand man im Kolben 1,7 g *2,6-Dimethyl-4-aceto-phenol*. Das Destillat enthielt nur eine ganz geringe Menge *2,6-Dimethyl-4-benzyl-phenol*. Ein *ortho*-Oxyketon war nicht entstanden. Aus den harzigen Rückständen gewann man durch Auskochen mit 2-proc. Natronlauge noch 0,3 g *p-Acetol-xylenol*.

Digitized by Google

*Acetat des 2-Methyl-4-propyl-6-äthyl-phenols.*

Aus 22 g 2-Methyl-6-äthyl-phenol und 20 g Propionylchlorid erhielt man 23 g *Ester*. Farbloses Öl vom Siedep. 244—246°.

0,1046 g Subst.: 0,2866 g $CO_2$, 0,0756 g $H_2O$.

$C_{12}H_{16}O_2$ Ber. C 75,0 H 8,4 Gef. C 74,7, H 8,1.

22 g Ester lieferten bei milder Verschiebung 16 g *2-Methyl-6-äthyl-4-propio-phenol*. Kleine, derbe, farblose Krystalle aus Ligroin. Schmelzp. 101—102°. Im allgemeinen leicht löslich, auch in Natronlauge, schwerer in Petroläther.

0,0844 g Subst.: 0,2316 g $CO_2$, 0,0610 g $H_2O$.

$C_{12}H_{16}O_2$ Ber. C 75,0 H 8,4 Gef. C 74,8 H 8,1.

Bei der Reduktion, die 15 Stunden dauerte, wurden aus 15 g Keton nur 4 g reines *2-Methyl-4-propyl-6-äthyl-phenol* gewonnen. Farbloses Öl vom $Siedep._{15}$ 130—133°.

0,1224 g Subst.: 0,3628 g $CO_2$, 0,1082 g $H_2O$.

$C_{12}H_{18}O$ Ber. C 80,8 H 10,2 Gef. C 80,8 H 9,9.

Das *Phenylurethan*, das sich leicht bildete, krystallisiert aus verdünntem Alkohol in weißen Nadeln und schmilzt bei 140,5—141,5°.

0,1566 g Subst.: 6,5 ccm N (17°, 754 mm).

$C_{19}H_{23}O_2N$ Ber. N 4,7 Gef. N 4,8

Das *Acetat* ist ein schwach gelblich gefärbtes Öl vom Siedepunkt 264—266°.

0,1210 g Subst.: 0,3396 g $CO_2$, 0,0984 g $H_2O$.

$C_{14}H_{20}O_2$ Ber. C 76,3 H 9,2 Gef. C 76,5 H 9,1.

Bei der *Verschiebung* (3 g Ester), die 3 Stunden in Anspruch nahm, wurden 1,5 g unveränderter Ester zurückgewonnen. Bei der Wasserdampfdestillation blieb im Kolben eine geringe Menge eines *para*-Oxyketons von unscharfem Schmelzpunkt zurück. Das Destillat lieferte bei der Rektifikation eine Fraktion, die unter 15 mm Druck von 130° bis 150° überging (1 g), und eine zweite vom Siedep. 155—170° (0,2 g). Die erste erwies sich als *2-Methyl-4-propyl-6-äthyl-phenol*. Die andere färbte sich mit Eisenchlorid tiefblau und bildete ein schwer lösliches Natriumsalz, enthielt also ein *ortho*-Oxyketon. Das p-Nitrophenylhydrazon schmolz von 135—150° und ließ sich wegen seiner geringen Menge nicht auf konstanten Schmelzpunkt bringen.

Um zu prüfen, ob in dem Keton etwa das *2-Methyl-4-propyl-6-aceto-phenol* vorlag, stellte man ein Vergleichspräparat dieser Substanz dar. Zu diesem Zwecke verbackte man den *Propionsäureester* des *o-Kresols*[1]) — $Siedep._{10}$ 96° — mit Aluminiumchlorid, trennte das ent-

[1]) Auwers u. Wittig, B 57, 1273f. (1924).

Digitized by Google

standene Gemisch von *ortho-* und *para*-Keton durch Wasserdampf und reduzierte das im Kolben zurückgebliebene *para*-Derivat[1]) zum *2-Methyl-4-propyl-phenol.* Farbloses Öl vom Siedep.$_{10}$ 117°.

0,1711 g Subst.: 0,5014 g $CO_2$, 0,1446 g $H_2O$.[2])

$C_{10}H_{14}O$ Ber. C 79,9 H 9,4 Gef. C 79,9 H 9,5.

Das *Phenylurethan* dieses Phenols wurde aus Schwerbenzin umkrystallisiert. Schmelzp. 136°.

Das *Acetylderivat* ist ein farbloses Öl, das unter 11 mm Druck bei 125° siedet.

Durch die Friessche Verschiebung wurde es in das gewünschte *2-Methyl-4-propyl-6-aceto-phenol* verwandelt, das unter 12 mm Druck bei 136° als schwach gelbliches Öl überging.

0,1814 g Subst.: 0,4987 g $CO_2$, 0,1408 g $H_2O$.[2])

$C_{12}H_{16}O_2$ Ber. C 74,9 H 8,4 Gef. C 75,0 H 8,7.

Sein *p-Nitrophenylhydrazon* bildet ockergelbe, feine Nädelchen und schmilzt bei 216—217°.

Sowohl der Siedepunkt des Ketons wie der Schmelzpunkt des Hydrazons sprechen dagegen, daß das oben erwähnte Produkt mit dem Keton identisch war. Seine Natur bleibt vorläufig unaufgeklärt.

### *Acetat des 2-Methyl-4-butyl-6-äthyl-phenols.*

Aus 30 g 2-Methyl-6-äthyl-phenol und 30 g Butyrylchlorid wurden 41 g *Ester* gewonnen. Farbloses Öl vom Siedep. 258—261°.

0,1697 g Subst.: 0,4723 g $CO_2$, 0,1344 g $H_2O$.

$C_{13}H_{18}O_2$ Ber. C 75,7 H 8,8 Gef. C 75,9 H 8,9.

Durch Verschiebung unter milden Bedingungen erhielt man aus 40 g Ester 30 g rohes *2-Methyl-6-äthyl-4-butyro-phenol.* Man reinigte es durch Behandlung mit Wasserdampf, preßte den beim Erkalten erstarrten Rückstand auf Ton ab und krystallisierte die Substanz aus einem Gemisch von Aceton und Petroläther um. Würfelförmige, weiße Krystalle vom Schmelzp. 86—87°. Im allgemeinen leicht löslich. Ausbeute an reinem Produkt: 21 g.

0,1102 g Subst.: 0,3050 g $CO_2$, 0,0866 g $H_2O$.

$C_{13}H_{18}O_2$ Ber. C 75,7 H 8,8 Gef. C 75,5 H 8,8.

Bei der Reduktion, die 15 Stunden dauerte, lieferten 20 g Keton 9 g reines *2-Methyl-4-butyl-6-äthyl-phenol.* Schwach gelbliches Öl vom Siedep.$_{15}$ 146—150°.

0,1238 g Subst.: 0,3684 g $CO_2$, 0,1122 g $H_2O$.

$C_{13}H_{20}O$ Ber. C 81,2 H 10,5 Gef. C 81,2 H 10,1.

---

[1]) Auwers u. Wittig, B. 57, 1273f. (1924).

[2]) Analyse von Hrn. Dr. Wolter.

Digitized by Google

Das *Phenylurethan* scheidet sich aus Alkohol in feinen, weißen Krystallen aus und schmilzt bei 117—119°.

0,0522 g Subst.: 2,1 ccm N (17°, 749 mm).

$C_{20}H_{25}O_2N$ Ber. N 4,5 Gef. N 4,6.

Das *Acetat* ist ein farbloses Öl, das zwischen 270° und 280° überging.

0,1322 g Subst.: 0,3739 g $CO_2$, 0,1136 g $H_2O$.

$C_{15}H_{22}O_2$ Ber. C 76,8 H 9,5 Gef. C 77,1 H 9,6.

8 g Acetat wurden 4 Stunden nach Fries verbackt. Behandlung des Rohproduktes mit Claisenscher Lauge und Petroläther lieferte 2,5 g unveränderten Ester zurück. Nach dem Durchleiten von Wasserdampf fand sich im Kolben kein *para*-Oxyketon. Das Übergegangene zerlegte man in eine Fraktion vom Siedep.$_{12}$ 130—144° (2,5 g) und eine vom Siedep.$_{12}$ 150—160° (0,5 g). Beide gaben mit Eisenchlorid eine tiefblaue Färbung und lösten sich in Alkalien mit gelber Farbe. Als man die Hälfte der ersten Fraktion mit salzsaurem p-Nitrophenylhydrazin ansetzte, schieden sich 0,5 g eines *Hydrazons* vom Schmelzp. 160° bis 164° aus. Das Filtrat behandelte man mit Wasserdampf und verwandelte das übergegangene Öl in sein *Phenylurethan*. Dieses schmolz bei 114—119° und gab mit dem Phenylurethan des *2-Methyl-4-butyl-6-äthyl-phenols* keine Depression. Aus der höheren Fraktion wurde ebenfalls das Nitrophenylhydrazon vom Schmelzp. 160—164° gewonnen.

Da man vermutete, daß es zum *2-Methyl-4-butyl-6-aceto-phenol* gehöre, baute man diesen Körper auf. Zunächst stellte man aus Buttersäurechlorid (35 g) und o-Kresol (35 g) seinen *Buttersäurecester* (50 g) dar. Farbloses Öl vom Siedep. 237—240°.

0,1486 g Subst.: 0,4040 g $CO_2$, 0,1076 g $H_2O$.

$C_{11}H_{14}O_2$ Ber. C 74,1 H 7,9 Gef. C 74,1 H 8,1.

49 g Ester lieferten bei der Verschiebung unter milden Bedingungen ein Gemisch von *ortho*- und *para*-Oxyketon, das durch Wasserdampf zerlegt wurde. Das zurückgebliebene *para*-Derivat ging unter 20 mm Druck zwischen 220° und 240° über, erstarrte und wurde aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 23 g. Derbe, weiße Krystalle vom Schmelzp. 130—131°. Im allgemeinen leicht löslich.

0,1526 g Subst.: 0,4130 g $CO_2$, 0,1116 g $H_2O$.

$C_{11}H_{14}O_2$ Ber. C 74,1 H 7,9 Gef. C 73,8 H 8,2.

Der Körper ist inzwischen auch von Coulthard, Marshall und Pyman[1]) dargestellt worden, die den Schmelzpunkt bei 132—133° fanden.

Bei der Reduktion lieferten 23 g Keton 12 g *2-Methyl-4-butyl-*

[1]) Soc. **1930**, 286.

Digitized by Google

*kresol.* Der Körper ging unter 12 mm Druck bei 127—130° als farbloses Öl über und färbte sich mit Eisenchlorid grün.

0,1690 g Subst.: 0,4974 g $CO_2$, 0,1472 g $H_2O$.

$C_{11}H_{16}O$ Ber. C 80,4 H 9,8 Gef. C 80,3 H 9,7.

Die englischen Autoren[1]) erhielten die Verbindung in festem Zustand. Sie schmilzt nach ihnen bei 24° und siedet unter 15 mm Druck bei 127—129°.

Das *Acetat* ist ein farbloses Öl vom Siedep. 268—270°.

0,1316 g Subst.: 0,3660 g $CO_2$, 0,1047 g $H_2O$.

$C_{13}H_{18}O_2$ Ber. C 75,7 H 8,8 Gef. C 75,8 H 8,9.

Beim *Verschieben* erhielt man aus 11 g Ester 7 g *2-Methyl-4-butyl-6-aceto-phenol*, das erst mit Wasserdampf übergetrieben und dann im Vakuum rektifiziert worden war. Farbloses Öl vom $Siedep._{12}$ 152—154°. Färbt sich mit Eisenchlorid tiefblau und gibt ein schwer lösliches Natriumsalz.

0,1368 g Subst.: 0,3808 g $CO_2$, 0,1110 g $H_2O$.

$C_{13}H_{18}O_2$ Ber. C 75,7 H 8,8 Gef. C 75,9 H 9,1.

Das *p-Nitrophenylhydrazon* krystallisiert aus Alkohol in feinen, roten Nädelchen und schmilzt bei 168—170°.

0,0568 g Subst.: 6,2 ccm N (17°, 749 mm).

$C_{19}H_{23}O_3N_3$ Ber. N 12,3 Gef. N 12,5.

Der Körper erwies sich als identisch mit den oben erwähnten, etwas tiefer schmelzenden Produkten.

### *Acetat des 2-Methyl-4-heptyl-6-äthyl-phenols.*

Aus 24 g 2-Methyl-6-äthyl-phenol und 26 g Heptoylchlorid erhielt man 32 g *Ester.* Farbloses Öl vom $Siedep._{12}$ 172—174°.

0,0990 g Subst.: 0,3087 g $CO_2$, 0,1092 g $H_2O$.

$C_{16}H_{24}O_2$ Ber. C 77,3 H 9,7 Gef. C 77,1 H 10,1.

Aus 30 g Ester entstanden bei milder Verschiebung 21 g reines *2-Methyl-6-äthyl-4-heptoyl-phenol.* Es ging unter 12 mm Druck bei 230° bis 240° über und wurde nach dem Erstarren aus Ligroin umkrystallisiert. Feine, weiße Krystalle vom Schmelzp. 56—57,5°. Im allgemeinen leicht löslich.

0,0900 g Subst.: 0,2902 g $CO_2$, 0,1025 g $H_2O$.

$C_{16}H_{24}O_2$ Ber. C 77,3 H 9,7 Gef. C 77,2 H 9,8.

Bei der Reduktion bekam man aus 20 g Keton 10 g reines *2-Methyl-4-heptyl-6-äthyl-phenol*, das aus Petroläther umkrystallisiert wurde. Feine, weiße Nadeln vom Schmelzp. 26—28°. Leicht löslich.

---

[1]) a. a. O. S. 291.

Digitized by Google

0,1406 g Subst.: 0,4224 g $CO_2$, 0,1366 g $H_2O$.

$C_{16}H_{26}O$ Ber. C 82,0 H 11,2 Gef. C 81,9 H 10,9.

Das *Acetat* ist ein schwach gelblich gefärbtes Öl und ging unter 16 mm Druck von 184 bis 194° über.

0,0982 g Subst.: 0,2817 g $CO_2$, 0,0880 g $H_2O$.

$C_{18}H_{28}O_2$ Ber. C 78,2 H 10,2 Gef. C 78,2 H 10,0.

Die *Verschiebung* wurde mit 8 g Acetat ausgeführt. Die Menge des zurückgewonnenen Esters war gering. Bei der Behandlung mit Wasserdampf blieben im Kolben 2,5 g eines Öles zurück, das unter 13 mm Druck bei 180—190° siedete, in einer Kältemischung erstarrte und durch Mischschmelzpunkt als *2-Methyl-4-heptyl-6-äthyl-phenol* identifiziert wurde. Der mit Wasserdampf übergegangene Anteil wog 1 g, hatte den gleichen Siedepunkt, gab mit Eisenchlorid eine tiefblaue Färbung und löste sich in Laugen mit gelber Farbe. Sein p-Nitrophenylhydrazon schmolz unscharf zwischen 127° und 140°. Auf Identifizierung dieses Oxyketons wurde verzichtet.

### *Acetat des 2-Methyl-4-dodecyl-6-äthyl-phenols.*

21 g 2-Methyl-6-äthyl-phenol und 30 g Laurylchlorid lieferten 40 g *Ester*. Feine, weiße Krystalle aus Petroläther. Schmelzp. 19—20°. Siedep.$_{18}$ 218—220°.

0,1302 g Subst.: 0,3773 g $CO_2$, 0,1218 g $H_2O$.

$C_{21}H_{34}O_2$ Ber. C 79,2 H 10,8 Gef. C 79,0 H 10,5.

Aus dem Ester erhielt man durch milde Verschiebung 25 g rohes *2-Methyl-6-äthyl-4-lauryl-phenol*, das durch Vakuumdestillation, Abpressen auf Ton und Umkrystallisieren aus Petroläther gereinigt wurde. Die Menge sank dadurch auf 12 g. Feine, weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 44,5—45,5°. Im allgemeinen leicht löslich.

0,0596 g Subst.: 0,1724 g $CO_2$, 0,0572 g $H_2O$.

$C_{21}H_{34}O_2$ Ber. C 79,2 H 10,8 Gef. C 78,9 H 10,7.

Die Reduktion verlief unbefriedigend, denn aus 12 g Keton wurden nur 3,5 g reines *2-Methyl-4-dodecyl-6-äthyl-phenol* gewonnen. Asbestartig ausschende, feine Nadeln aus Petroläther. Schmelzp. 51—52°. Löst sich leicht in organischen Mitteln, aber schwer in Natronlauge.

0,0966 g Subst.: 0,2934 g $CO_2$, 0,1020 g $H_2O$.

$C_{21}H_{36}O$ Ber. C 82,8 H 11,9 Gef. C 82,8 H 11,8.

Das *Acetat* scheidet sich aus Petroläther in feinen, weißen Krystallen ab und schmilzt bei 41—43°.

0,0929 g Subst.: 0,2723 g $CO_2$, 0,0930 g $H_2O$.

$C_{23}H_{38}O_2$ Ber. C 79,7 H 11,1 Gef. C 79,9 H 11,2.

Digitized by Google

Zur *Verschiebung* wurden 3 g Acetat 3 Stunden nach Fries behandelt. Bei der Aufarbeitung ging mit Wasserdampf nichts über. Der stark verharzte Rückstand wurde mit Äther ausgezogen und die ätherische Lösung mit 2-proc. Natronlauge durchgeschüttelt. Das beim Ansäuern ausfallende Öl destillierte man im Vakuum. Unter 12 mm Druck ging zwischen 180° und 200° ein wenig (0,2 g) Öl über, das nach monatelangem Stehen erstarrte. Die auf Ton abgepreßten Krystalle vom Schmelzp. 92—94° gaben mit reinem *2-Methyl-6-äthyl-4-aceto-phenol* (101—102°) keine Depression. Eine zweite Fraktion — gleichfalls 0,2 g —, die zwischen 210° und 240° übergegangen war, erstarrte rascher und wurde durch Mischschmelzpunkt als *2-Methyl-4-dodecyl-6-äthyl-phenol* identifiziert.

### *Acetat des 2,4-Dimethyl-6-heptyl-phenols.*

Der *Heptoylester* des *as.* m-Xylenols — 24 g aus 17 g und 19 g der Komponenten — ist ein farbloses Öl, das unter 16 mm Druck bei 180—182° siedet.

0,1128 g Subst.: 0,3169 $CO_2$, 0,0930 g $H_2O$.

$C_{15}H_{22}O_2$ Ber. C 76,9 H 9,5 Gef. C 76,6 H 9,2.

23 g Ester wurden unter milden Bedingungen verschoben. Als man nach der Zersetzung der Doppelverbindung Claisensche Lauge zugab, fiel ein festes Kaliumsalz aus, das man absaugte und mit Petroläther wusch. Das durch Säure in Freiheit gesetzte *2,4-Dimethyl-6-heptoyl-phenol* siedete unter 16 mm Druck bei 186—190°. Schwach gelbliches Öl, das durch Eisenchlorid tiefblau gefärbt wird. Ausbeute: 17 g.

0,0852 g Subst.: 0,2411 g $CO_2$, 0,0740 g $H_2O$.

$C_{15}H_{22}O_2$ Ber. C 76,9 H 9,5 Gef. C 77,2 H 9,7.

Bei der Reduktion wurden aus 16 g Keton 9 g *2,4-Dimethyl-6-heptyl-phenol* erhalten. Weiße, fächerförmig verwachsene Nadeln aus Petroläther. Schmelzp. 39—40°; Siedep.$_{16}$ 172—178°. Leicht löslich in organischen Mitteln, schwer in wäßrigem Alkali.

0,0990 g Subst.: 0,2970 g $CO_2$, 0,0970 g $H_2O$.

$C_{15}H_{24}O$ Ber. C 81,7 H 11,0 Gef. C 81,8 H 11,0.

Das *Acetat* ist ein farbloses Öl, das unter 13 mm Druck bei 180—188° überging.

0,0613 g Subst.: 0,1750 g $CO_2$, 0,0567 g $H_2O$.

$C_{17}H_{26}O_2$ Ber. 77,8 H 10,0 Gef. C 77,9 H 10,4.

Zur *Verschiebung* wurden 7 g Acetat 3 Stunden mit Aluminiumchlorid verbackt. Aus dem Rohprodukt gewann man 0,5 g unveränderten Ester zurück. Bei der Behandlung mit Wasserdampf blieb im Kolben 1 g *2,4-Dimethyl-6-heptyl-phenol*, das durch Mischschmelzpunkt identifiziert wurde. Das mit Wasserdampf übergegangene Öl — etwa 3 g —

Digitized by Google

siedete im Vakuum innerhalb eines weiten Intervalls und erwies sich als Gemisch eines *ortho*-Oxyketons mit dem genannten Phenol. Man erhielt daraus ein p-Nitrophenylhydrazon vom Schmelzp. 128—132°. Zu welchem Keton es gehört, wurde nicht ermittelt. Festgestellt wurde nur, daß es nicht das Derivat des *2,4-Dimethyl-6-aceto-phenols* ist, denn dessen *p-Nitrophenylhydrazon* — rotgelbe, feine Nädelchen — schmilzt bei 213°.

*Acetat des 2-Methyl-4-äthyl-6-propyl-phenols.*

Aus 25 g 2-Methyl-4-äthyl-phenol und 17 g Propionylchlorid gewann man 32 g *Ester*. Farbloses Öl vom Siedep.$_{16}$ 136—138°.

0,0742 g Subst.: 0,2039 g $CO_2$, 0,0552 g $H_2O$.

$C_{12}H_{16}O_2$ Ber. C 75,0 H 8,4 Gef. C 74,9 H 8,3.

31 g Ester, die 3 Stunden verbackt wurden, lieferten 22 g *2-Methyl-4-äthyl-6-propionyl-phenol*. Gelbes Öl vom Siedep.$_{14}$ 152—154°. Gibt mit Eisenchlorid und Laugen die üblichen Färbungen.

0,0934 g Subst.: 0,2574 g $CO_2$, 0,0700 g $H_2O$.

$C_{12}H_{16}O_2$ Ber. C 75,0 H 8,4 Gef. C 75,2 H 8,4.

Bei der Reduktion erhielt man aus 21 g Keton 10 g *2-Methyl-4-äthyl-6-propyl-phenol*. Hellgelbes Öl vom Siedep.$_{13}$ 134—138°. Eine andere Probe siedete unter 12 mm bei 136°.

0,1246 g Subst.: 0,3700 g $CO_2$, 0,1126 g $H_2O$.

$C_{12}H_{18}O$ Ber. C 80,8 H 10,2 Gef. C 81,0 H 10,1.

Das *Phenylurethan* bildet feine, weiße Krystalle (aus Alkohol) und schmilzt bei 131—131,5°.

0,0736 g Subst.: 3,1 ccm N (17°, 749 mm).

$C_{19}H_{23}O_2N$ Ber. N 4,7 Gef. N 4,8.

Das *Acetat*, ein farbloses Öl, siedete unter 16 mm Druck bei 142—146°.

0,0881 g Subst.: 0,2466 g $CO_2$, 0,0750 g $H_2O$.

$C_{14}H_{20}O_2$ Ber. C 76,3 H 9,2 Gef. C 76,3 H 9,5.

Die *Verschiebung* wurde mit 10 g Acetat ausgeführt. Dem Rohprodukt ließ sich durch Petroläther eine geringe Menge unveränderten Esters entziehen. Nach der Behandlung mit Wasserdampf fand man im Kolben 1 g eines *para*-Oxyketons, das feine Nadeln bildete, bei 95° bis 97° schmolz und als *2-Methyl-6-propyl-4-aceto-phenol* angesehen werden durfte (s. unten). Bei der Rektifikation der mit Wasserdampf übergangenen Anteile erhielt man 5 g einer Fraktion vom Siedep.$_{13}$ 134° bis 142°, deren Phenylurethan identisch mit dem des *2-Methyl-4-äthyl-6-propyl-phenols* war. Eine Fraktion (1 g), die zwischen 142° und 150° übergangen war und die Kennzeichen eines *ortho*-Oxyketons aufwies, gab ein p-Nitrophenylhydrazon, das unscharf bei etwa 200° schmolz. Möglicherweise gehörte es zum 2-Methyl-4-äthyl-6-aceto-phenol, das

Digitized by Google

durch Abspaltung des Propyls entstanden sein konnte, denn das p-Nitrophenylhydrazon dieses Ketons schmilzt bei 196—198°[1]), und ein Gemisch beider Substanzen zeigte keine Depression, doch ließ sich die Identität nicht sicher feststellen.

Um die Natur des bei 95—97° schmelzenden *para*-Ketons sicher zu stellen, verwandelte man das *2-Methyl-6-propyl-phenol*[2]) in sein *Acetylderivat* — Siedep.$_{11}$ 117° — und erhitzte dieses mit Aluminiumchlorid. Die übliche Aufarbeitung führte zu einem Produkt, das nach mehrfachem Umkrystallisieren aus Schwerbenzin konstant bei 101° schmolz und sich durch die Mischprobe als identisch mit dem auf anderem Wege erhaltenen Körper erwies.

0,1295 g Subst.: 0,3554 g $CO_2$, 0,0985 g $H_2O$.[3])

$C_{12}H_{16}O_2$ Ber. C 74,9 H 8,4 Gef. C 74,8 H 8,5.

*Acetat des 2-Methyl-4-äthyl-6-allyl-phenols.*

Die Einführung von Allyl in das Molekül des 2-Methyl-4-äthylphenols und die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches geschah nach der Methode von Claisen. Aus 33 g des Phenols und 30 g Allylbromid gewann man 12 g reines *2-Methyl-4-äthyl-6-allyl-phenol*. Farbloses Öl, das unter 15 mm Druck bei 120—125° siedete. Färbt sich mit Eisenchlorid grün.

0,1380 g Subst.: 0,4146 g $CO_2$, 0,1100 g $H_2O$.

$C_{12}H_{16}O$ Ber. C 81,8 H 9,2 Gef. C 81,9 H 8,9.

Das *Acetat* war schwach rosa gefärbt und ging zwischen 250° und 260° über.

0,1406 g Subst.: 0,3960 g $CO_2$, 0,1042 g $H_2O$.

$C_{14}H_{18}O_2$ Ber. C 77,0 H 8,3 Gef. C 76,8 H 8,3.

Die *Verschiebung* dauerte bei Verarbeitung von 5 g Ester 4 Stunden. Nach der Wasserdampfdestillation ließ sich aus dem harzigen Kolbenrückstand kein bestimmtes Produkt isolieren. Das Übergegangene wurde mit Claisenscher Lauge und Petroläther behandelt. Dieser hinterließ nach dem Verdunsten 0,2 g unveränderten Ester. Das nach dem Ansäuern ausgeschiedene Öl ging unter 18 mm Druck von 130 bis 142° über (3 g) und zeigte die Farbreaktionen der *ortho*-Oxyketone. Sein *p-Nitrophenylhydrazon* schmolz bei 196—198° und erwies sich auch durch den Mischschmelzpunkt als das Derivat des *2-Methyl-4-äthyl-6-aceto-phenols*.

*Acetat des 2-Methyl-4-äthyl-6-benzyl-phenols.*

Aus 20 g 2-Methyl-4-äthyl-phenol und 20 g Benzylchlorid wurden nach dem Claisenschen Verfahren 9 g reines *2-Methyl-4-äthyl-6-benzyl-*

[1]) A. **460**, 273 (1928). [2]) B. **57**, 1273 (1924).

[3]) Analyse von Herrn Dr. Wolter.

Digitized by Google

*phenol* gewonnen. Farbloses Öl, das unter 12 mm Druck bei 188° bis 194° siedete.

0,1605 g Subst.: 0,4996 g $CO_2$, 0,1116 g $H_2O$.

$C_{13}H_{18}O$ Ber. C 84,9 H 8,0 Gef. C 84,9 H 7,8.

Das *Phenylurethan* fällt aus Alkohol in feinen, weißen Krystallen aus und schmilzt bei 142—143°.

0,0864 g Subst.: 3,15 ccm N (17°, 749 mm).

$C_{23}H_{23}O_2N$ Ber N 4,1 Gef. N 4,2.

Das *Acetat*, ein farbloses Öl, siedete unter 12 mm Druck bei 194°—198°.

0,1904 g Subst.: 0,5648 g $CO_2$, 0,1282 g $H_2O$.

$C_{15}H_{20}O_2$ Ber. C 80,6 H 7,5 Gef. C 80,9 H 7,5.

Zur *Verschiebung* wurden 7 g Acetat 4 Stunden verbackt. Mit Wasserdampf gingen 2,5 g eines Öles über, das unter 12 mm Druck zwischen 120° und 136° siedete, die typischen Eigenschaften der *ortho*-Oxyketone besaß und ein p-Nitrophenylhydrazon vom Schmelz- und Mischschmelzp. 196—198° lieferte, also *2-Methyl-4-äthyl-6-aceto-phenol* war. Das bei der Wasserdampfdestillation im Kolben zurückgebliebene zähe Harz zog man mehrfach mit Äther aus und behandelte den Verdunstungsrückstand mit Claisenscher Lauge und Petroläther. Dieser hinterließ einen geringen schmierigen Rückstand, der nicht identifiziert werden konnte. Aus der Lauge ließen sich noch 0,5 g des genannten *ortho*-Oxyketons gewinnen.

## Anhang.

Die folgenden Körper gehören zu einer unvollendet gebliebenen Versuchsreihe. Sie sollen hier kurz aufgeführt werden, da die Kenntnis ihrer Konstanten gelegentlich von Nutzen sein könnte.

*Oxim des o-Oxypropiophenons.* Feine, weiße Krystalle aus Petroläther. Schmelzp. 93,5—94°.

0,0560 g Subst.: 4,4 ccm N (18°, 745 mm).

$C_9H_{11}O_2N$ Ber. N 8,5 Gef. N 8,8.

*o-Aceto-p-propyl-phenol.* Durch Verschiebung aus dem Essigsäureester des p-Propyl-phenols. Gelbes Öl vom Siedep.$_{20}$ 145—147°. Löst sich in Laugen mit gelber Farbe und wird durch Eisenchlorid tief violett gefärbt.

0,1342 g Subst.: 0,3658 g $CO_2$, 0,0964 g $H_2O$.

$C_{11}H_{14}O_2$ Ber. C 74,1 H 7,9 Gef. C 74,3 H 8,0.

*2-Äthyl-4-propyl-phenol.* Aus der vorhergehenden Substanz durch Reduktion nach Clemmensen. Gelbliches Öl vom Siedep. 245—246°.

Digitized by Google

0,1455 g Subst.: 0,4301 g $CO_2$, 0,1258 g $H_2O$.

$C_{11}H_{16}O$ Ber. C 80,4 H 9,8 Gef. C 80,6 H 9,7.

Das *Acetylderivat* ist ein farbloses Öl und siedet bei 244—246°.

0,0978 g Subst.: 0,2706 g $CO_2$, 0,0787 g $H_2O$.

$C_{13}H_{18}O_2$ Ber. C 75,7 H 8,8 Gef. C 75,5 H 9,0.

*2-Äthyl-4-propyl-6-aceto-phenol.* Aus der vorhergehenden Substanz durch Friessche Verschiebung. Gelbes Öl vom Siedep.$_{18}$ 140—141°. Bildet ein schwer lösliches Natriumsalz und gibt mit Eisenchlorid eine grüne Färbung.

0,1474 g Subst.: 0,4110 g $CO_2$, 0,1130 g $H_2O$.

$C_{13}H_{18}O_2$ Ber. C 75,7 H 8,8 Gef. C 76,0 H 8,6.

Das *p-Nitrophenylhydrazon* schmilzt bei 152,5—153,5°.

---

[Mitteilungen aus dem Chemischen Institut der Universität Berlin.]

(Eingelaufen am 16. September 1930.)

# Über das Auftreten von freien disubstituierten Methylradikalen bei chemischen Reaktionen;

von *Ernst Bergmann* und *Shin-ichiro Fujise.*

Die bekannten Arbeiten von H. Wieland[1]) über das Auftreten von freien Radikalen bei chemischen Reaktionen haben sich im wesentlichen mit trisubstituierten Methylen beschäftigt. Die Frage liegt nahe, ob bei chemischen Reaktionen auch disubstituierte Methylradikale auftreten können. Die Erfahrungen der Radikalchemie lassen voraussehen, daß die Isolierung solcher disubstituierter Methyle schwerlich ausführbar sein wird[2]); Ziel unserer Versuche war dem-

[1]) B. 48, 1098 (1915); 55, 1816 (1922); A. 446, 31 (1926); 452, 1 (1927).

[2]) Selbst Tetra-biphenyl-äthan zeigt keine Anzeichen von Radikaldissoziation; Schlenk, Renning u. Racky, B. 44, 1180 (1911). Auch die Eigenschaften des Dixanthyls, die von Conant u. Garvey, Am. Soc. 49, 2080 (1927) studiert worden sind, lassen unseres Erachtens



Digitized by Google

entsprechend nicht die Isolierung der freien Radikale, sondern ihr Nachweis durch Isolierung von Umwandlungsprodukten, nämlich solchen der Dimerisation und der Disproportionierung. Als Material diente uns die Umsetzung von Diarylketonen mit Diarylmethanen im Licht, sowie die thermische Zersetzung von fettaromatischen Disulfiden.

## I.

Von Paternò und Chieffi[1]) ist festgestellt worden, daß bei der Belichtung eines Gemisches von Diphenylmethan und Benzophenon Tetraphenyl-äthanol (I) entsteht. Es liegt nahe anzunehmen, daß seine Bildung über die Zwischenstufe zweier freier Radikale erfolgt, die durch eine photochemisch bewirkte Wasserstoffwanderung entstehen:

$$(C_6H_5)_2CH_2 + OC(C_6H_5)_2 \longrightarrow (C_6H_5)_2CH\cdots+\cdots(HO)C(C_6H_5)_2$$
$$\longrightarrow (C_6H_5)_2CH\cdot C(OH)(C_6H_5)_2$$
$$\text{I}$$

Diese zunächst natürlich hypothetische Annahme würde am besten durch den Nachweis gestützt werden, daß die auftretenden Radikale sich nicht nur unsymmetrisch, wie in dem angegebenen Fall, sondern auch symmetrisch dimerisieren. Wir haben deshalb eine Reihe von Versuchen angestellt, in denen wir analoge Gemische in Quarzgefäßen dem Sonnenlicht aussetzten, und haben folgendes festgestellt:

Substituierte Benzophenone, wie Ditolylketon und Phenylbiphenylketon, oder auch Fluorenon sind sehr schwer photochemisch zu „aktivieren“[2]), eine Erfahrung, die übrigens schon von anderer Seite[3]) gemacht worden ist. Andererseits ist es uns überraschenderweise auch nicht gelungen,

---

noch nicht einwandfrei erkennen, daß dieses Tetraaryläthan zur Radikaldissoziation befähigt ist. Andererseits kann natürlich nicht geleugnet werden, daß Tetraaryläthane bereits eine gelockerte Äthanbindung enthalten; vgl. Ziegler u. Thielmann, B. 56, 1740 (1923).

[1]) G. 39 II, 415 u. zw. 430 (1909).

[2]) Wir möchten die Möglichkeit nicht ganz von der Hand weisen, daß man mit Licht anderer Wellenlänge bessere Erfolge erzielen kann.

[3]) Vgl. Bachèr, Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden (Berlin-Wien 1928), Abt. I, Teil 2, 2. Hälfte, Heft 2, S. 1582.

Digitized by Google

*Fluoren* solchen photochemischen Synthesen dienstbar zu machen, obwohl doch gerade von diesem Kohlenwasserstoff eine besondere Beweglichkeit eines Wasserstoffatoms zu erwarten gewesen wäre. Die Reaktionen von p-Ditolylmethan und von p-Tetramethyldiamino-diphenylmethan mit Benzophenon lieferten als charakterisierbares Produkt nur Benzpinakon, während Dehydrierungsstufen der Methanderivate nicht gefaßt werden konnten; die Reaktionen reihen sich somit den mancherlei Umsetzungen an, bei denen Wasserstoff von unbekannter Herkunft in Erscheinung tritt.[1]) Das Michlersche Methan ließ sich übrigens — ausnahmsweise — auch mit Phenyl-biphenyl-keton in Reaktion bringen, die zu einem Pinakon des Phenylbiphenylketons (II) führte.

Ob dieses Pinakon identisch ist mit dem von Gomberg und Bachmann[2]) hergestellten oder mit ihm diastereomer, konnten wir mangels eines geeigneten Kriteriums vorläufig nicht feststellen. Die Disproportionierung solcher Verbindungen beim Schmelzen macht den Vergleich durch Mischprobe unmöglich.[3])

Wenn auch in den erwähnten drei Fällen das Auftreten von Pinakonen als *symmetrische* Dimerisation von Radikalen im Sinne unserer Beweisführung gut zu deuten ist, so ist doch der Reaktionsmechanismus hier nicht ganz klar. Eine völlige Klärung der Sachlage brachte die Untersuchung der Umsetzung von Benzophenon mit Di-p-anisylmethan und Benzhydrolmethyläther, $(C_6H_5)_2CH.OCH_3$. Im ersteren Falle entstanden nebeneinander drei Substanzen, *1,1-Diphenyl-2,2-di-p-anisyl-äthanol-(1)* (III) als Produkt der *unsymmetrischen* Dimerisation der Radikale Dianisylmethyl und Diphenyloxy-methyl sowie als Produkte von deren *symmetrischer* Dimerisation *Benzpinakon* und *Tetra-p-anisyl-äthan* (IV). Die Konstitution des Carbinols III wurde durch Dehydratation

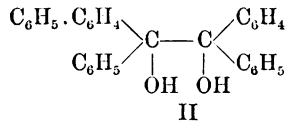
[1]) Vgl. die Bildung von Benzol bei der thermischen Zersetzung von Phenyl-azo-triphenylmethan, Wieland, Popper u. Seefried, B. **55**, 1816 (1922), und ferner W. Schlenk u. E. Bergmann, A. **463**, 143 (1928).

[2]) Am. Soc. **49**, 236 (1927).

[3]) Auch der weiter unten beschriebene Dimethyläther des Benzpinakons gibt mit Benzpinakon keine Depression.



Digitized by Google



II

$(C_6H_5)_2C(OH).CH(C_6H_4OCH_3)_2$

III

$(H_3COC_6H_4)_2CH.CH(C_6H_4OCH_3)_2$

IV

zum 1,1-Diphenyl-2,2-di-p-anisyl-äthylen[1]), die des Äthans IV durch Synthese aus Tetraanisyläthylen sichergestellt.

Bei der photochemischen Kondensation von Benzhydrolmethyläther mit Benzophenon endlich findet ausschließlich *symmetrische* Dimerisation der primär gebildeten Radikale Diphenyl-oxy-methyl und Diphenyl-methoxy-methyl zu *Benzpinakon* und *Benzpinakon-dimethyläther* statt. Das Produkt der *unsymmetrischen* Dimerisation, der Benzpinakon-monomethyläther entsteht sicher nicht. Er ist eine wohlkrystallisierte, nicht zu übersehende Substanz, die sich aus Diphenylmethoxy-essigsäure-methylester, $(C_6H_5)_2C(OCH_3).CO_2CH_3$, und Phenylmagnesiumbromid ohne Schwierigkeit aufbauen läßt.

Die beschriebenen Versuche scheinen uns zur Genüge zu beweisen, daß bei den in Rede stehenden Reaktionen[2]) disubstituierte Methyle intermediär auftreten.

## II.

Bei fettaromatischen Disulfiden läßt die Theorie der Affinitätsbeanspruchung voraussehen, daß die schwache Stelle des Moleküls nicht wie bei den aromatischen Disulfiden in der S,S-Bindung liegt. In der Tat konnten wir die bei aromatischen Disulfiden glatt erfolgende[3]) Umsetzung mit Triphenylmethyl:

[1]) Dieser Kohlenwasserstoff wird in anderem Zusammenhang [B. 63, i. Dr. (1930)] von dem einen von uns mit D. Wagenberg beschrieben. — Eine Synthese des Carbinols aus Dianisyl-methylnatrium und Benzophenon scheiterte daran, daß Di-p-methoxy-benzhydrol-methyläther von Natrium nur außerordentlich langsam gespalten wird.

[2]) Vor kurzem konnte gezeigt werden [E. Bergmann u. H. Weiß, B. 63, 1173 (1930)], daß bei der Belichtung eines Gemisches von Äthylbenzol und Benzophenon nebeneinander Benzpinakon, sym. Diphenyldimethyl-äthan und 1,1,2-Triphenyl-propanol-(1) entstehen. Auch diese Verbindungen lassen sich am anschaulichsten als Dimerisationsprodukte der freien Radikale $C_6H_5.CH.CH_3$ und $(C_6H_5)_2COH$ deuten.

[3]) Lecher, B. 48, 524 (1915).

Digitized by Google

$$C_6H_5—S—S—C_6H_5 + 2(C_6H_5)_3C \rightarrow 2(C_6H_5)_3C—S\ C_6H_5$$

bei den von uns untersuchten Disulfiden unter keinen Umständen erzwingen. Die thermische Zersetzung dieser Disulfide[1]) vom Typus $(R)_2CHS—S.CH(R)_2$ zeigte vielmehr, daß primär unter Schwefelabspaltung freie disubstituierte Methyle $(R)_2CH\cdots$ auftreten. Versuche dieser Art sind bereits vor längerer Zeit von Manchot und Krische[2]) ausgeführt worden, ohne daß — infolge unvollständiger Aufarbeitung der Reaktionsprodukte — der Mechanismus klar erkannt worden wäre. Wir ergänzen und berichtigen im folgenden die Ergebnisse der genannten Autoren:

1. Dibenzhydryl-disulfid (V) gibt, wie Manchot und Krische gefunden haben, bei der thermischen Zersetzung Tetraphenyläthylen, nebenher aber Diphenylmethan, das am Siedepunkt und dem charakteristischen Geruch erkannt wurde. Die Entstehung dieser beiden Kohlenwasserstoffe läßt sich dahin deuten, daß durch *Disproportionierung* von Diphenylmethylradikalen Diphenylmethan und Diphenylmethylen entsteht, welch letzteres sich zu Tetraphenyläthylen stabilisiert[3]):

---

[1]) Über die thermische Zersetzung anderer Schwefelverbindungen vgl. Schönberg u. Mitarbeiter, B. **60**, 2344 (1927); A. **454**, 47 (1927); B. **62**, 2332, 2550 (1929).

[2]) A. **337**, 170 (1904). Die genannten Autoren haben die fraglichen Verbindungen noch nicht als Disulfide, sondern als Thiopinakone aufgefaßt; vgl. Manchot u. Zahn, A. **345**, 331 (1906); Bergmann u. Hervey, B. **62**, 893 u. zw. 913 (1920); Schönberg, B. **62**, 2550 (1929), sowie eine gleichzeitig erscheinende Arbeit von Bergmann, Magat und Wagenberg, B. **63**, i. Dr. (1930).

[3]) Es verdient hervorgehoben zu werden, daß Diphenylmethylen sich nicht immer [vgl. noch die Überhitzung von Diphenylbrommethan, Nef, A. **298**, 232 (1897), und ferner Staudinger u. Siegwart, Helvet. chim. Acta **3**, 833 (1920)] zu Tetraphenyläthylen stabilisiert, sondern bei der thermischen Zersetzung von Diphenylketen unter stark vermindertem Druck nach Staudinger u. Endle, B. **46**, 1437 (1913), in Fluoren übergeht. Es hat den Anschein, als ob Tetraphenyläthylen stets dann auftritt, wenn die freie Weglänge der Diphenylmethylenradikale so gering ist, daß vor dem zur Dimerisation führenden Zusammenstoß mit einem zweiten gleichen Molekül keine Zeit zur *intra*molekularen Stabilisierung bleibt.

Digitized by Google

$$2(C_6H_5)_2CH\cdots \longrightarrow (C_6H_5)_2CH_2 + (C_6H_5)_2C:::$$

Beim Erhitzen von Dibenzhydryl-disulfid mit Kupfer entsteht, wie Manchot und Krische angeben, Tetraphenyläthan — das *Dimerisationsprodukt* von Diphenylmethylradikalen. Allerdings konnte auch in diesem Falle etwas Diphenylmethan isoliert werden.

V $(C_6H_5)_2$—CH—S—S—CH—$(C_6H_5)_2$

$(C_6H_5.CH_2)_2$—CH—S—S—CH—$(CH_2.C_6H_5)_2$ (VI) $(C_6H_5.CH_2)_2.CH_2$ (VII)

VIII $C_6H_5.CH{=}CH.CH_2.C_6H_5$ IX $C_6H_5.CHBr.CHBr.CH_2.C_6H_5$

2. Sym. Tetrabenzyl-dimethyl-disulfid (VI) liefert nach den genannten Autoren bei der thermischen Zersetzung Tetrabenzyläthylen, einen Kohlenwasserstoff vom Siedepunkt 304°, der sich zu einem Tetranitroderivat, $C_{30}H_{24}N_4O_8$, vom Schmelzp. 156° nitrieren läßt und Brom addiert, allerdings „unter Spaltung des Moleküls". Wir haben folgendes festgestellt: Die bei der angegebenen Siedetemperatur übergehende Fraktion war nach mehrmaliger Destillation über Natrium völlig gesättigt und erwies sich als das längst bekannte[1]) *Dibenzylmethan* (VII). Außerdem entsteht aber eine ungesättigte Substanz, die fast bei derselben Temperatur siedet wie Dibenzylmethan und nur durch sorgfältiges Fraktionieren und schließliche Destillation über Natrium entfernt werden kann, wobei sie offenbar verharzt. Es ist 1,3-Diphenylpropylen; und zwar scheinen die beiden möglichen Isomeren[2]) dieses Kohlenwasserstoffs aufzutreten. Denn die Bromierung des Vor- und des Nachlaufes vom Dibenzylmethan lieferte die beiden diastereomeren 1,2-Dibrom-1,3-diphenyl-propane (IX) vom Schmelzp. 111—112[3]) bzw. 230°.

[1]) Beilstein, Bd. 5 (Berlin 1922), S. 613; Ergänzungsband 5 (Berlin 1930), S. 288.

[2]) Beilstein, Bd. 5 (Berlin 1922), S. 643; Ergänzungsband 5 (Berlin 1930), S. 310.

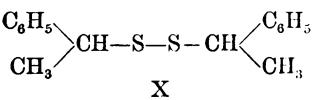
[3]) Diese Verbindung dürften Manchot u. Krische als vermeintliches Bromierungsprodukt ihres „Tetrabenzyläthylens" in Händen gehabt haben.

Digitized by Google

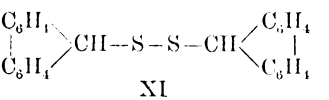
Die Deutung des Reaktionsverlaufs ist einfach. Primär gebildetes Dibenzylmethyl disproportioniert sich zu Dibenzylmethan und Dibenzylmethylen. Letzteres stabilisiert sich unter Wanderung eines Wasserstoffatoms zu 1,3-Diphenylpropylen, so wie etwa bei der Enthalogenierung von 2,2-Dichlorpropan Propylen entsteht.[1])

3. Die Darstellung des Di-$\alpha$-phenäthyl-disulfids (X) aus Acetophenon und Schwefelammon nach Manchot und Krische gelang uns nicht. Wir erhielten bei der Destillation des Reaktionsgemisches sofort seine Zersetzungsprodukte, und zwar neben dem schon von Manchot und Krische nachgewiesenen Styrol *Äthylbenzol*, das durch bloße Destillation vom Styrol nicht getrennt werden kann, aber nach der Bromierung des letzteren unverändert in den Mutterlaugen aufzufinden ist.

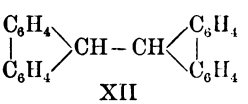
Primär entstehende $\alpha$-Phenäthyl-radikale disproportionieren sich zu Äthylbenzol und Phenyläthyliden, welch letzteres — wieder unter Wasserstoffwanderung — sich zu Styrol stabilisiert.



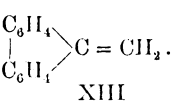
X



XI



XII



XIII

4. Difluorenyl-disulfid (XI) gibt, wie Manchot und Krische festgestellt haben, bei der Entschwefelung mit Kupfer Dibiphenylenäthan (XII). Dieselbe Verbindung entsteht in geringer Menge, wie wir fanden, bei der thermischen Entschwefelung des Disulfids. Von den genannten Autoren wurden weiterhin in letzterem Falle 2 Verbindungen aufgefunden, eine orangegelbe (A) vom Schmelzp. 104—106°, die als Biphenylen-äthylen (XIII) angesprochen wurde, und

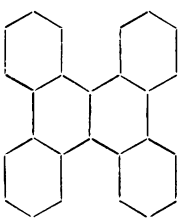
[1]) Friedel u. Ladenburg, C. 1868, 47; vgl. auch Tollens, A. 137, 311 (1866); Butlerow, A. 111, 242 u. zw. 250 (1859); 120, 356 (1861); Bone u. Coward, Soc 93, 1197 u. zw. 1202 (1908); Orlow, B. 42, 893 (1908).

Digitized by Google

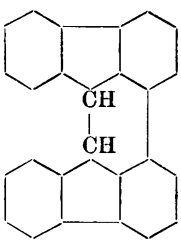
eine tieferfarbige (B), die nicht in ausreichender Menge isoliert worden ist, bei 203° schmolz und durch ein Pikrat vom Schmelzp. 195° charakterisiert werden konnte.

Wir haben festgestellt, daß die Verbindung (A) unvollständig gereinigtes Fluoren ist. Die Entstehung von Biphenylenäthylen (XIII) ist unter den gegebenen Bedingungen wohl als ausgeschlossen zu bezeichnen, selbst wenn man davon absieht, daß diese Verbindung, die inzwischen von Wieland[1]) dargestellt und untersucht worden ist, ganz andere Eigenschaften besitzt. Übrigens haben Wieland und Reindel[1]) darauf hingewiesen, daß auch bei der Destillation von Fluoren über Bleioxyd, bei der nach Manchot und Krische gleichfalls Biphenylenäthylen sich bilden soll, diese Verbindung nicht entsteht.

Das Auftreten von Fluoren läßt sich wieder durch Disproportionierung primär gebildeter Fluorenyl-radikale deuten. Dann sollte sich aber als zweite Substanz ein Stabilisierungsprodukt des Biphenylen-methylens fassen lassen. Dieses ist die Verbindung (B), ein Isomeres ($C_{26}H_{16}$) des zu erwartende Dibiphenylenäthylens von Graebe. Die Verbindung schmilzt in reinem Zustand bei 216° und ist das bereits bekannte[2]) *Biphenylen-phenanthren* (XIV):



XIV




XV

Diese Verbindung vom Schmelzp. 216° haben auch Dziewoński und Suszko[3]) bei der thermischen Zersetzung von Fluoren (neben Rubicen und Dihydro-rubicen) erhalten und als „Difluorenylen" (XV)

[1]) Wieland, Reindel u. Ferrer, B. 55, 3313 (1922); Wieland u. Krause, A. 447, 129 (1925).

[2]) Klinger u. Lonnes, B. 29, 2152 (1896); Werner u. Grob, B. 37, 2887 (1904).

[3]) C. 1923, I, 528.

Digitized by Google

aufgefaßt. Diese Formulierung erscheint nicht nur wegen der Beziehung von (XIV) zum Biphenylenphenanthron [1]) unhaltbar, sondern auch, weil die Verbindung ein Pikrat gibt, was das analoge Dibiphenylenäthan (XII) nicht tut.[2])

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß auch die thermische Zersetzung der vier untersuchten fettaromatischen Disulfide unschwer durch die Annahme erklärt wird, daß intermediär freie disubstituierte Methyle auftreten, die sich zum geringen Teil durch Dimerisation[3]), in der Hauptsache durch Disproportionierung stabilisieren.

## Beschreibung der Versuche.

*p-Ditolylmethan und Benzophenon.*

29 g Ditolylmethan[4]) und 20 g Benzophenon lieferten bei dreiwöchigem Belichten in einer Quarzschlenkröhre reichlich Krystalle, die abgesaugt, mit wenig Eisessig durchgearbeitet und aus Dioxan umkrystallisiert wurden. Prismen, die bei schnellem Erhitzen bei 185° schmolzen[5]) und durch die tiefe Blaufärbung als *Benzpinakon* erwiesen wurden, die auftritt, wenn man eine warme benzolische

[1]) aus dem es durch Retropinakolinumlagerung entsteht. — Die Bildung von XIV anstelle des Dibiphenylen-äthylens erinnert an den Übergang des Fluorenon-pinakons in Biphenylen-phenanthron.

[2]) Graebe u. Stindt, A. 291, 1 (1896). Über Gesetzmäßigkeiten der Pikratbildung ungesättigter Kohlenwasserstoffe, vgl. R. Kuhn und Winterstein, Helv. chim. Acta. 11, 144 (1928). Zu den wenigen Ausnahmen, die Kuhn u. Winterstein anführen, gesellt sich noch das Benzhydrylfluoren, das nach Kaufmann, B. 29, 76 (1896), ein Pikrat gibt.

[3]) Daß bei der Entschweflung mit Kupfer sehr häufig Dimerisation eintritt, ist vielleicht darauf zurückzuführen, daß die Reaktion sich an der Oberfläche des Metalls abspielt. Die freiwerdenden zwei Radikale sind also von vornherein sehr nahe beieinander, in einer die Dimerisation begünstigenden Lage.

[4]) Weiler, B. 7, 1181 (1874); (Siedep.$_{18}$ 165°; Bad 190—195°).

[5]) Der Schmelzpunkt des Benzpinakons hängt von der Art des Erhitzens und von der Vorgeschichte des Präparates stark ab; außerdem scheint neben den schmalen Prismen mitunter eine zweite krystallographische Modifikation aufzutreten: Würfel, die den höheren Schmelzp. 200° zeigen.

Digitized by Google

Lösung der Substanz unter frisch dargestelltes Natriumäthylat schichtet. Die Schmelze des Benzpinakons, die ja ein Gemisch von Benzophenon und Benzhydrol darstellt, erstarrt beim Abkühlen nicht wieder.

*p-Tetramethyldiamino-diphenylmethan und Benzophenon.*

10 g Michlersches Methan[1]) und 5 g Benzophenon wurden in Dioxanlösung unter Luftausschluß in einer Quarzschlenkröhre zwei Monate belichtet. Die ausgeschiedenen wohlausgebildeten Krystalle wurden aus Propylalkohol umkrystallisiert (Schmelzp. 188°) und als *Benzpinakon* identifiziert.

*p-Tetramethyldiamino-diphenylmethan und Phenyl-biphenyl-keton.*

10 g Michlersches Methan und 8 g Phenyl-biphenylketon wurden in Benzollösung in einer Stickstoffatmosphäre 2 Monate belichtet und die abgeschiedenen Drusen aus Acetessigester (unter Vermeidung zu langer Erwärmung) umkrystallisiert. In den bei 212° schmelzenden Krystallen lag ein *Pinakon*[2]) *des Phenyl-biphenyl-ketons* (II) vor, wie durch Analyse und die Grünfärbung bei der „Pinakonprobe" erwiesen wurde.

Trocknung bei 113° (siedendes Toluol).

0,0718 g Subst.: 0,2312 g $CO_2$, 0,0358 g $H_2O$.

$C_{26}H_{30}O_2$ Ber. C 88,0 H 5,8 Gef. C 87,8 H 5,6.

*Di-p-anisylmethan und Benzophenon.*

10 g p-Dianisyl-methan[3]) wurden zusammen mit 8 g Benzophenon in wenig Benzol 9 Wochen lang belichtet. Die fast ganz erstarrte Masse wurde mit Methylalkohol angerieben und abgesaugt. Aus dem Filtrat krystallisierte beim Stehen *Benzpinakon* aus (Schmelzpunkt nach dem Umkrystallisieren aus viel Benzin 179°), das in der üblichen Weise identifiziert wurde.

---

[1]) Ullmann, Travaux pratiques de chimie organique (Paris 1904).

[2]) Gomberg u. Bachmann, Am. Soc. 49, 236 (1927), geben für ihr mit Magnesium und Magnesiumjodid erhaltenes Pinakon den Schmelzp. 198—199° an.

[3]) ter Meer, B. 7, 1200 (1874). Siedep.$_{15}$ 205—210°. Schmelzpunkt 52°.

Digitized by Google

Der feste Anteil (8 g) wurde nacheinander mit Methylalkohol (A) und Propylalkohol (B) ausgekocht und das ungelöst Gebliebene endlich aus Amylalkohol umkrystallisiert (C). Die aus Lösung (A) ausgeschiedenen Drusen wurden aus Benzin fraktioniert umkrystallisiert, ebenso das aus (B) erhaltene Gemisch von Drusen und Nadeln. Die so erhaltenen einheitlichen Nadelrosetten wurden nochmals aus Benzin umkrystallisiert und schmolzen bei 182—183°; sie färbten konz. Schwefelsäure gelbrot mit purpurrotem Ablauf. Es lag in ihnen das *1,1-Di-phenyl-2,2-di-p-anisyl-äthanol* (III) vor.

Trocknung bei 55° (siedendes Aceton).

4,972 mg Subst.: 14,870 mg $CO_2$, 2,85 mg $H_2O$. — 3,419 mg Subst.: 3,956 mg AgJ.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{28}H_{26}O_3$ | Ber. C 82,0 | H 6,3 | $OCH_3$ 15,1 | |
| | Gef. „ 81,6 | „ 6,4 | „ 15,3. | |

Die aus Lösung (C) abgeschiedenen Nadeln wurden zunächst aus Benzin–Benzol und dann aus Propylalkohol umkrystallisiert und schmolzen dann bei 189—190°. Sie stellten das *Tetra-p-anisyläthan* (IV) dar.

5,018 mg Subst.: 14,430 mg $CO_2$, 2,97 mg $H_2O$. — 3,261 mg Subst.: 6,655 mg AgJ. — 0,210, 0,319 mg Subst.: 2,270, 3,520 mg Campher = 8,5, 9,0°.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{30}H_{30}O_4$ | Ber. C 79,3 | H 6,6 | $OCH_3$ 27,3 | M 454 | |
| | Gef. „ 78,4 | „ 6,6 | „ 27,0 | „ 435, 403. | |

Trotz vieler Versuche gelang es nicht, die Trennung der 3 Reaktionsprodukte quantitativ zu gestalten. Jedenfalls treten außer ihnen keine anderen Substanzen auf.

*Di-p-methoxy-benzhydrol-methyläther.*

30 g p,p'-Dimethoxy-benzhydrol[1]) werden in einem Gemisch von 120 ccm Methylalkohol und 10 ccm rauchender Salzsäure 3 Stunden gekocht. Dann wird in Wasser gegossen, ausgeäthert, entsäuert, abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. $Siedep._{15}$ 218—219°. Schmelzp. 35—37°. Ausbeute: 26 g.

0,2214 g Subst.: 0,6040 g $CO_2$ und 0,1344 g $H_2O$.

$C_{16}H_{18}O_3$. Ber. C 74,4 H 7,0 Gef. C 74,4 H 6,8.

Durch Natriumpulver wird der Äther so langsam gespalten, daß diese Umsetzung für präparative Zwecke nicht in Betracht kommt.

[1]) E. Bergmann und J. Hervey, 62, 916 (1929).

Digitized by Google

*Dehydratisierung*
*des 1,1-Diphenyl-2,2-di-p-anisyl-äthanols-(1)* (III).

0,4 g wurden mit 5 ccm Acetylchlorid 2 Stunden gekocht. Dann wurde zur Trockne verdampft, durch Reiben mit dem Glasstab zur Krystallisation gebracht, mit Methylalkohol verrieben und abgesaugt. Schmelzp. und Mischprobe mit *1,1-Diphenyl-2,2-di-p-anisyl-äthylen* 154—155°.

*Tetra-p-anisyl-äthan* (IV).

3 g Tetra-p-anisyl-äthylen[1]) wurden in 25 ccm siedendem Amylalkohol durch allmähliches Eintragen von 1,5 g Natrium reduziert. Beim Eingießen der Reaktionsmasse in essigsäurehaltiges Wasser schied sich nach kurzer Zeit das Tetra-p-anisyl-äthan quantitativ ab. Aus Propylalkohol Prismenaggregate vom Schmelzp. 189°. Die Substanz war identisch mit dem aus Dianisylmethan und Benzophenon erhaltenen photosynthetischen Produkt vom gleichen Schmelzpunkt.

*Benzhydrol-methyläther und Benzophenon.*

15 g Benzhydrol-methyläther und 10 g Benzophenon wurden 3 Monate belichtet. Es fielen gut ausgebildete Krystalle aus, die mit Methylalkohol verrieben und abgesaugt wurden. Der feste Anteil wurde als *Benzpinakon* erwiesen; er war völlig methoxylfrei.

Das methylalkoholische Filtrat schied beim Stehen Krystalle ab, die, aus Propylalkohol umkrystallisiert, sechsseitige Tafeln vom Schmelzp. 157—159° darstellen. Es lag *Benzpinakon-dimethyläther* vor.

Trocknung bei 55° (siedendes Aceton).

3,895 mg Subst.: 4,50 mg AgJ.

$C_{28}H_{26}O_2$ Ber.: $OCH_3$ 15,7 $OCH_3$ 15,3.

*Diphenyl-methoxy-essigsäuremethylester.*[2])

20 g Benzilsäure werden mit 76 g Phosphorpentabromid gemischt und am Wasserbad erwärmt. Beim Einsetzen der Reaktion, das sich

[1]) L. Gattermann und Reick, B. 28, 2874 (1895).

[2]) Vgl. die weniger eingehende Vorschrift von Klinger, A. 390, 365, 372 (1912).

Digitized by Google

in der Verflüssigung der Masse andeutet, wird das Erhitzen unterbrochen und nach ihrer Beendigung noch 30 Minuten fortgesetzt. Dann wird in einer Reibschale mit fein gemahlenem Eis verrieben, und zwar unter öfterer Erneuerung des letzteren, bis das Reaktionsprodukt auch beim Schmelzen des Eises nicht mehr ölig wird. Man saugt ab, trocknet auf Ton, löst in absolutem Äther, filtriert und dunstet im Exsiccatorvakuum ein. Dann saugt man wiederum ab und wäscht mit etwas eiskaltem Äther das Diphenyl-bromessigsäure-bromid nach. Schmelzp. 62°. Ausbeute 22 g.

Man übergießt das Präparat (22 g) mit 100 ccm Methylalkohol, wobei es zunächst ölig wird und sich dann unter starker Erwärmung löst. Man kocht 30 Minuten, läßt 12 Stunden stehen, gießt in Wasser, äthert aus, trocknet mit Kupfersulfat und destilliert den Äther ab. Das hinterbleibende Öl gibt bei der Vakuumdestillation neben einem geringen tiefroten Rückstand den gesuchten Ester in sehr guter Ausbeute. Zähes Öl vom Siedep.$_{27}$ 199—200°.

0,2572 g Subst.: 0,7073 g $CO_2$, 0,1347 g $H_2O$.

$C_{16}H_{16}O_3$ Ber. C 75,0 H 6,3 Gef. C 75,0 H 5,9.

*Benzpinakon-monomethyläther.*

5,3 g Diphenyl-methoxy-essigsäure-methylester reagieren beim Grignardieren mit 2,5 g Magnesium und 10,8 ccm Brombenzol recht lebhaft. Die übliche Aufarbeitung lieferte ein schnell erstarrendes Öl. Aus Alkohol ovale, oft gekreuzte Täfelchen vom Schmelzp. 127—128°.

Trocknung bei 55° (siedendes Aceton). 0,1534 g Subst.: 0,4798 g $CO_2$, 0,0885 g $H_2O$.

$C_{27}H_{24}O_2$ Ber. C 85,3 H 6,3 Gef. C 85,3 H 6,5.

*Thermische Zersetzung des sym. Tetrabenzyl-dimethyl-disulfids.*

Darstellung und Zersetzung des Disulfids (18 g) erfolgte nach Manchot und Krische.[1]) Nach mehrmaliger sorgfältiger Fraktionierung über Natrium wurden 4 g *Dibenzylmethan* vom Siedep. 299—301° erhalten.

0,1260 g Subst.: 0,4248 g $CO_2$, 0,0900 g $H_2O$. — 0,0136 g Subst.: 0,1190 g Campher = 22,5°.

$C_{15}H_{16}$ Ber. C 91,8 H 8,2 M 196 Gef. C 92,0 H 8,0 M 203.

Nitrierung: 1 Raumteil des Kohlenwasserstoffs wurde in 3 Raumteile rauchende Salpetersäure eingetropft und dann auf 60° 20 Minuten lang erwärmt. Beim Eingießen in Wasser schied sich eine krystalline

[1]) a. a. O.

Digitized by Google

Masse ab, die abgesaugt, getrocknet und aus Chloroform-Alkohol (1 : 1) umkrystallisiert wurde. Schmelzpunkt und Mischprobe mit dem Tetranitroderivat des Dibenzylmethans 161—162°.

Das Vergleichspräparat von Dibenzylmethan wurde nach L. Wolf[1]) dargestellt (Siedep. 299—301°) und in der angegebenen Weise nitriert.

2,772 mg Subst.: 0,361 ccm N (25°, 759 mm). — 0,156 mg Subst.: 1,87 mg Campher = 9,8°.

$C_{15}H_{12}O_8N_4$ Ber. N 14,9 M 376 Gef. N 14,9 M 341.

Vorlauf und Nachlauf vom Dibenzylmethan wurden in Tetrachlorkohlenstoff mit einem kleinen Überschuß von Brom bromiert. Der beim Abdampfen hinterbleibende Rückstand wurde aus Alkohol umkrystallisiert. Unlöslich blieb das bei 230° schmelzende *Dibromid* (IX) des *1,3-Diphenylpropylens* (VIII); aus dem Alkohol krystallisierte das diastereomere Produkt vom Schmelzp. 111—112°.[2])

Letzteres entstand auch bei der Bromierung des flüssigen 1,3-Diphenylpropylens von Dieckmann und Kämmerer[3]) und wurde durch Mischprobe identifiziert.

Darstellung des Vergleichsmaterials aus Hydrozimtaldehyd und Phenyl-magnesiumbromid und Dehydratation des Carbinols (Siedepunkt$_{21}$ 198—203°) durch 7 stündiges Erhitzen mit der doppelten Menge Oxalsäure auf 160°. Siedep. 302—304°.

*Thermische Zersetzung des Di-α-phenäthyl-disulfids* (X).

Das nach Manchot und Krische[4]) aus Acetophenon und alkoholischem Schwefelammon gewonnene Rohprodukt wurde fraktioniert destilliert. Die bei 16 mm und 50—90° übergehende Fraktion (16 g aus 50 g Acetophenon) wurde durch Bromierung zerlegt.[5]) Styroldibromid krystallisierte, Äthylbenzol wurde über Natrium destilliert und durch den Siedepunkt (134—136°) und den charakteristischen Geruch identifiziert.

Die violette, zwischen 90—150° (bei 16 mm) siedende Fraktion entfärbte sich beim Stehen und schied farblose Nadeln ab, die aus Alkohol umkrystallisiert wurden und bei 167—169° schmolzen. Die

[1]) A. 394, 91 (1912). [2]) Francis, Soc. 75, 865, u. zw. 869 (1899).
[3]) B. 39, 3049 (1906). [4]) A. a. O.
[5]) Vgl. Fromm u. Höller, B. 40, 2978 (1907).

Digitized by Google

Analyse stimmte auf die Formel $C_{16}H_{18}O_2S$, die möglicherweise in die eines Di-α-phenäthyl-sulfons $\begin{matrix} C_6H_5 \\ CH_3 \end{matrix}\!\!>\!CH-SO_2-CH\!<\!\!\begin{matrix} C_6H_5 \\ CH_3 \end{matrix}$ aufzulösen ist.

4,661 mg Subst.: 11,945 mg $CO_2$, 2,78 mg $H_2O$. — 10,270 mg Subst.: 8,765 mg $BaSO_4$.

$C_{16}H_{18}O_2S$ Ber. C 70,1 H 6,6 S 11,7 Gef. C 69,9 H 6,7 S 11,7.

*Thermische Zersetzung des Difluorenyl-disulfids*[1]) (XI).

4 g Difluorenyldisulfid, mit 9 g Kupferbronce in 110 ccm Benzol 7 Stunden in $CO_2$-Atmosphäre erhitzt, ergaben beim Abdestillieren der filtrierten Flüssigkeit und Umkrystallisieren aus Benzol 2,6 g *Dibiphenylenäthan* (XII), wie Manchot und Krische[2]) angeben.

3 g Disulfid, mit 6 g Kupferbronce in Stickstoffatmosphäre über freier Flamme erhitzt, gaben 1,1—1,3 g schnell erstarrendes Destillat; der Kolbenrückstand wurde fünfmal mit Chloroform ausgekocht. Das Destillat siedete bei nochmaliger Destillation bis auf einen kleinen Rückstand (10 Proc.) von Dibiphenylenäthan (Schmelzp. 246°; Mischprobe) bei 295—296°. Umkrystallisieren aus Alkohol lieferte reines *Fluoren.*

Die chloroformischen Auszüge des Kolbenrückstands wurden nach dem Trocknen mit Chlorcalcium eingedampft; der Rückstand bildete ein rotes Harz, das mit reichlich Essigester bis auf einen amorphen braunen Rest, der nicht näher untersucht wurde, in Lösung ging. Beim Abdampfen hinterblieb ein rotes Pulver, das durch Krystallisation nicht gereinigt werden konnte. Daher wurde es (5 g) in heißem Benzol gelöst und mit einer gesättigten Benzollösung von (8 g) Pikrinsäure über Nacht stehen gelassen. Dabei schied sich ein dunkelrotes, prächtig krystallisiertes Pikrat vom Schmelzp. 186—189° aus, das jedoch [wie die Analyse (C 61,6; H 3,4; N 9,6) und die Unschärfe des Schmelzpunktes ergab] noch eine anhaftende kohlenstoffreiche Verunreinigung enthielt. Zerlegung des Pikrats mit Ammoniak und langsame Krystallisation des erhaltenen Produkts aus Propyl-

[1]) Bergmann u. Hervey, B. 62, 914 (1929). [2]) A. a. O.

Digitized by Google

alkohol–Amylalkohol (1:1) lieferte in der Tat neben einer geringen Menge von Dibiphenylenäthan[1]), das als spezifisch leichter ohne Schwierigkeit mechanisch entfernt werden konnte, die prächtigen rötlichgelben Krystalle des *Biphenylenphenanthrens* (XIV) vom Schmelzp. 215°, das durch Analyse und Vergleich mit einem nach Klinger und Lonnes[2]) dargestellten Präparat identifiziert wurde und auch das beschriebene Pikrat vom Schmelzp. 200° ergab.

4,586 mg Subst.: 15,900 mg $CO_2$, 2,10 mg $H_2O$. — 0,242, 0,251 mg Subst.: 2,895, 3,080 mg Campher = 9,5, 9,8°.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{26}H_{16}$ | Ber. | C 95,0 | H 5,0 | M 328 |
| | Gef. | „ 94,6 | „ 5,1 | „ 352, 333. |

---

# Über die Einwirkung von Lithiumalkylen auf Acridin und einige andere alkaliorganische Umsetzungen in der Acridinreihe;

von *Ernst Bergmann, Ottilie Blum-Bergmann* und *Alfred Freiherr von Christiani.*

## I.

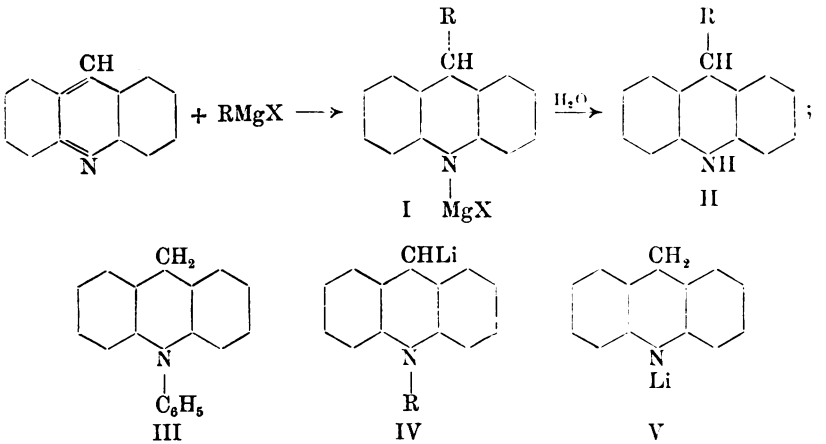
Die orthochinoide Formulierung des Acridins[3]) setzt das Kohlenstoff- und das Stickstoffatom in 9- und 10-Stellung zueinander in eine enge Beziehung: sie erscheinen als die Enden eines Azomethinsystems, wie es etwa im Benzalanilin vorliegt. Es war daher zu erwarten, daß Acridin wie Benzalanilin Grignardsche Verbindungen addiert nach dem Schema:

---

[1]) Das ja kein Pikrat gibt (vgl. S. 73) und nur mechanisch mitgerissen worden ist. [2]) a. a. O.

[3]) v. Auwers u. Kraul, B. 58, 543 (1925), vgl. Z. phys. Chem. 116, 444 (1925); W. Schlenk u. E. Bergmann, A. 463, 300 (1928); O. Blum, B. 62, 881 u. zw. 885 (1929); K. Lehmstedt u. H. Hundertmark, B. 62, 414 (1929).

Digitized by Google




In der Tat findet mit Phenyl-magnesiumbromid eine solche Umsetzung statt; aus dem Reaktionsprodukt konnte in mäßiger Ausbeute 9-Phenylacridin herausgearbeitet werden, offenbar durch sekundäre Autoxydation gebildet. Ganz erheblich glatter und mit vorzüglichen Ausbeuten verläuft die Umsetzung von Acridin mit ätherischen Lösungen von Lithiumarylen, wie sie durch Einwirkung von Lithium auf Bromaryle leicht gewonnen werden können.[1]) Es bilden sich mehr oder weniger schwer lösliche Umsetzungsprodukte (I, statt MgX:Li), die bei der Hydrolyse 9,10-Dihydro-9-aryl-acridine (II) liefern. Daß in ihnen tatsächlich 9-arylierte Verbindungen vorliegen, ergibt sich aus folgenden Beobachtungen:

1. Das aus Acridin und Phenyl-lithium erhaltene Produkt vom Schmelzp. 169—170° erwies sich identisch mit dem Reduktionsprodukt des 9-Phenylacridins, während das 10-Phenyl-9,10-dihydroacridin (III)[2]) bei 122° schmilzt.

2. Die primären Umsetzungsprodukte zwischen Acridin und Lithium-arylen sind farblos, während Verbindungen der Formel IV farbig sein müßten. So erhält man auch durch doppelte Umsetzung von Lithium-äthyl mit 9,10-Dihydro-

[1]) K. Ziegler u. H. Colonius, A. **479**, 135 (1930); vgl. Dissertation W. Schlenk, Berlin, Univ. 1929.

[2]) Ullmann u. Maag, B. **40**, 2515 (1907) (Schmelzp. 119°).

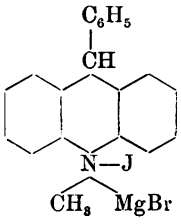


Digitized by Google

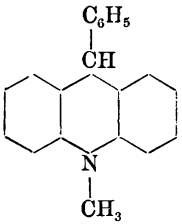
acridin unter Freiwerden von Äthan ein farbloses Reaktionsprodukt, dessen Struktur als N–Li-Verbindung (V) sich aus der Bildung von N-Methyl-9,10-dihydroacridin bei der Einwirkung von Jodmethyl ergibt.

Versuche, auch an 9-Phenylacridin Lithiumaryle zu addieren und so zu Derivaten des Diphenyl-carbazins zu gelangen, wie solche von Kehrmann und seinen Mitarbeitern[1]) dargestellt wurden, haben bisher nicht zum Ziele geführt.

Eine ähnliche Reaktion wie die beschriebene haben Freund und Bode[2]) bei der Einwirkung von Grignardschen Verbindungen auf Acridinjodalkylate beobachtet. Acridinjodmethylat reagiert beispielsweise mit Phenyl-magnesiumbromid unter Bildung von VI, das in VII und MgBrJ zerfällt.




VI




VII

Daß die quaternären Acridiniumsalze sich mit Grignardschen Magnesiumverbindungen so viel glatter umsetzen als nach unseren Beobachtungen Acridin selbst, beruht auf der Lockerung des aromatischen Gefüges des Pyridinrings durch Bildung eines Ammoniumsalzes, eine Erscheinung, die erst kürzlich Scheuing u. Winterhalder[3]) bei der Synthese der Lobelia-Alkaloide verwendet haben. Die beschriebene Reaktion erinnert weiter an die jüngst von Ziegler und Zeiser[4]) beschriebene Addition von Lithiumalkylen an Pyridin und Chinolin sowie die von Bergstrom und Mc Allister[5]) studierte Einwirkung von Grignardschen Verbindungen auf Pyridin, Chinolin und Isochinolin.

Wir selbst haben feststellen können, daß sich Phenyllithium und Anisyl-lithium glatt mit *Isochinolin* umsetzen. Wir konnten hier *Phenyl-* und *p-Anisyl-isochinolin* isolieren

[1]) Helv. chim. acta **11**, 486 (1928) und frühere Arbeiten; vgl. auch Goldstein u. Rodel, Helv. chim. acta **9**, 772 (1926).

[2]) B. **42**, 1746 (1909); vgl. Senier, Austin u. Clarke, Soc. **87**, 1469 (1905).

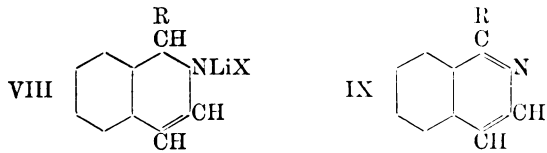
[3]) A. **473**, 126 (1929).

[4]) B. **63**, 1847 (1930).

[5]) Am. Soc. **52**, 2845 (1930).

Digitized by Google

und in Form ihrer Pikrate charakterisieren. Zweifellos entsteht hier zuerst das Additionsprodukt VIII, das durch Hydrolyse und gleichzeitige Autoxydation in IX übergeht. Da der Schmelzpunkt des mit Phenyl-lithium erhaltenen Pikrats übereinstimmt mit dem des schon wiederholt beschriebenen[1]) 1-Phenyl-isochinolin-pikrats, ist wohl nicht daran zu zweifeln, daß 1,2-Addition der Lithium-alkyle stattfindet:




Wir berichten anschließend über einige weitere Versuche in der Acridinreihe.

1. Von W. Schlenk und E. Bergmann[2]) ist durch aufeinanderfolgende Einwirkung von Natrium und Kohlendioxyd auf Acridin eine 9,10-Dihydro-acridin-monocarbonsäure dargestellt worden, der die Formel X zugeschrieben wurde. Dieselbe Säure entsteht, wie wir feststellen konnten, auch bei Verwendung von Lithium statt Natrium. Ihr Schmelzpunkt ist, wie das in der Dihydro-acridinreihe oft der Fall zu sein scheint[3]), stark von der Art des Erhitzens abhängig. Bei langsamem Erhitzen liegt er bei 205°, während er früher bei 225° gefunden wurde. Daß hier nicht etwa ein Isomeres einer auf „normalem" Wege erhältlichen 9,10-Dihydro-acridin-9-carbonsäure vorliegt, wie unlängst K. Lehmstedt (a. a. O.) vermutet hat, konnten wir dadurch zeigen, daß dieselbe Säure bei der katalytischen Hydrierung von Acridin-9-carbonsäure entsteht. Die Krystallformen sowie die Schmelzpunkte und Mischschmelzpunkte der Säuren und der mittels Diazomethan erhältlichen Methylester sind

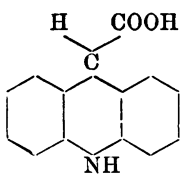
[1]) Pictet u. Gams, B. **43**, 2388 (1910); Rosenmund, Nothnagel u. Riesenfeldt, B. **60**, 392 (1927).

[2]) A. **463**, 300 (1928).

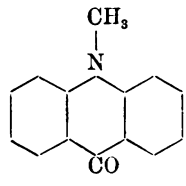
[3]) Vgl. E. Bergmann u. O. Blum-Bergmann, B. **63**, 757 1930); vgl. K. Lehmstedt, B. **62**, 1742 (1929); B. **63**, 1229 (1930).



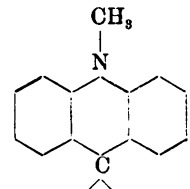
Digitized by Google



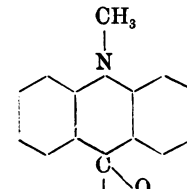
X



XI



XII



XIII

identisch. Derselbe Methylester entsteht auch bei der katalytischen Hydrierung von Acridin-9-carbonsäuremethylester.

2. Methylacridin XI verhält sich gegen Lithium wie ein normales aromatisches Keton. Es gibt nacheinander das Ketyl und die Dilithium-Verbindung (XII), die wir durch Umsetzung mit Benzophenonchlorid charakterisiert haben, wobei das zu erwartende 9-Benzhydryliden-10-methyl-9,10-dihydroacridin-oxyd (XIII) entstand.[1]) In analoger Weise bildet sich z. B. bei der Umsetzung von Benzophenondinatrium mit Benzophenonchlorid[2]) $\alpha$-Benzpinakolin.

## Beschreibung der Versuche.

### Einwirkung von Lithiumarylen auf Acridin.

Aus $^1/_{10}$ Mol Bromaryl und $^{2,2}/_{10}$ Mol Lithium (1,5 g)[3]) wird in einer Schlenkröhre eine Lösung des betreffenden Lithiumaryls dargestellt, absitzen gelassen und von Metallresten in eine andere Röhre unter Stickstoff abdekantiert. Dann wird nach Zusatz von 14,4 g (80 Proc. d. Th.) Acridin zugeschmolzen, 24 Stunden geschüttelt und mit Wasser versetzt. Durch Ausschütteln mit etwas verdünnter Schwefelsäure werden geringe Reste von unverändertem Acridin der ätherischen Schicht entzogen — Dihydroacridin-derivate sind sehr schwache Basen! —, sodann wird der Äther abgedampft und der Rückstand — eventl. nach dem Er-

[1]) Möglicherweise liegt auch das entsprechende $\beta$-Pinakolin, das 9-Phenyl-9-benzoyl-10-methyl-9,10-dihydroacridin vor.

[2]) W. Schlenk u. E. Bergmann, A. 463, 298 (1928).

[3]) Ziegler u. Zeiser, a. a. O.

Digitized by Google

starren — durch Krystallisation gereinigt. So wurden dargestellt:

1. Mit 10,5 ccm Brombenzol 15 g *9,10-Dihydro-9-phenyl-acridin*, aus Propylalkohol oder Benzol lange weiche Nadeln vom Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt mit einem nach Schlenk und Bergmann[1]) dargestellten Präparat 170°.

2. Mit 10,5 g p-Bromanisol ($^1/_{20}$ Mol!) und den entsprechenden Mengen der anderen Komponenten 5,7 g *9,10-Dihydro-9-p-anisyl-acridin*, aus Alkohol breite Nadeln vom Schmelzp. 183—184°.

0,2582 g Subst.: 0,7959 g $CO_2$ und 0,1347 g $H_2O$.

$C_{20}H_{17}ON$ Ber. C 83,6 H 5,9 Gef. C 84,0 H 5,8.

3. Mit 12,2 ccm o-Bromtoluol 15 g *9,10-Dihydro-9-o-tolyl-acridin*, aus Alkohol prismatische Stäbe vom Schmelzp. 185—186°.

0,1262 g Subst.: 0,4103 g $CO_2$ und 0,0716 g $H_2O$.

$C_{20}H_{17}N$ Ber. C 88,6 H 6,3 Gef. C 88,7 H 6,3.

4. Mit 12,2 ccm m-Bromtoluol 14,8 g *9,10-Dihydro-9-m-tolyl-acridin*, aus Alkohol breite Blätter vom Schmelzp. 148—149°.

0,1544 g Subst.: 0,5022 g $CO_2$ und 0,0892 g $H_2O$.

$C_{20}H_{17}N$ Ber. C 88,6 H 6,3 Gef. C 88,7 H 6,5.

5. Mit 20,7 g α-Bromnaphtalin 10,5 g *9,10-Dihydro-9-α-naphtyl-acridin*, aus Benzol mit 1 Mol. Krystallbenzol, farblose Prismen vom Schmelzp. 123° (unter Zers.).

0,1810 g Subst.: 0,5988 g $CO_2$ und 0,0970 g $H_2O$.

$C_{29}H_{23}N$ (= $C_{23}H_{17}N + C_6H_6$) Ber. C 90,4 H 6,0
Gef. „ 90,2 „ 6,0.

Beim Trocknen in der Pistole läßt sich das Benzol entfernen, aber nicht ohne daß die Substanz sich verändert. Wir vermuten, daß etwas Wasserstoff abgespalten wird; jedenfalls erklärt diese Vermutung die Beobachtung, daß das getrocknete Produkt konz. Schwefelsäure tiefgelb anfärbt, was das benzolhaltige Produkt ebensowenig tut wie alle anderen Derivate des 9,10-Dihydro-acridins.

1,0112 g Subst. verloren 0,2175 g an Gewicht.

$C_{23}H_{17}N + C_6H_6$ Ber. $C_6H_6$ 20,3 Gef. $C_6H_6$ 21,5.

10-Phenyl-9,10-dihydroacridin (III) stellten wir nach Ullmann und Maag[2]) aus N-Phenylacridon, letzteres nach Goldberg und Nimerovsky[3]) dar. Aus Propylalkohol harte, glasklare Nadeln vom Schmelzp. 123° (a. a. O. 119°).

0,1812 g Subst.: 0,5900 g $CO_2$ und 0,0972 g $H_2O$.

$C_{19}H_{15}N$ Ber. C 88,8 H 6,0 Gef. C 88,8 H 6,0.

---

[1]) A. **463**, 304 (1928). [2]) a. a. O.
[3]) B. **40**, 2448 u. zw. 2450 (1907).

Digitized by Google

*Isochinolin und Phenyl-lithium.*

Phenyl-lithium, aus 10,5 ccm Brombenzol bereitet, wurde mit 10,3 g Isochinolin[1]) umgesetzt. Unter sehr lebhafter Erwärmung schied sich ein gelbgrüner Körper aus; die Aufarbeitung erfolgte in der angegebenen Weise, natürlich unter Vermeidung von Schwefelsäure. Das erhaltene gelbe Öl wurde im Vakuum destilliert. Es zeigte bis auf einen nicht unbeträchtlichen Rest den Siedep.$_{14}$ 195—200°. Das sehr viscose, lichtbrechende, gelbliche Öl schied bald einige Krystalle aus und erstarrte beim Anreiben mit etwas Petroläther unter Erwärmung quantitativ. Aus Wasser–Methylalkohol (2 : 3) vorsichtig umkrystallisiert, bildete die Substanz blitzende Nadeln, die aber schon bei 80° schmolzen. Das Pikrat hingegen, durch Vermischen der alkoholischen Lösungen von 1 g Base und 1 g Pikrinsäure als Brei gelber Nädelchen dargestellt und aus Propylalkohol umkrystallisiert, bildete schräg abgeschnittene Prismen, die Analysenzahlen und Schmelzpunkt (165°) des *1-Phenyl-isochinolin-pikrats* zeigten.

0,1012 g Subst.: 0,2193 g $CO_2$ und 0,0298 g $H_2O$.

$C_{22}H_{14}O_7N_4$ Ber. C 59,2 H 3,1 Gef. C 59,1 H 3,3.

*Isochinolin und p-Anisyl-lithium.*

Die Umsetzung unter Verwendung von 10,5 g p-Brom-anisol verlief analog. Das erhaltene gelbrote Öl erstarrte auch nach der Vakuumdestillation nicht, bei der es ziemlich konstant unter 14 mm zwischen 230 und 235° (Badtemperatur 255—265°) überging, und wurde direkt in der angegebenen Weise in das Pikrat übergeführt, das sich im ersten Augenblick ölig, beim Reiben aber sofort als gelbgrünes Krystallpulver abschied. Aus siedendem Amylalkohol (tiefgrüne Lösung) gelbe, seidenglänzende Nädelchen des 1-p-Anisyl-isochinolin-pikrats vom Schmelzpunkt 191°.

0,1436 g Subst.: 0,3054 g $CO_2$, 0,0436 g $H_2O$.

$C_{23}H_{16}O_8N_4$ Ber. C 58,0 H 3,4 Gef. C 58,0 H 3,4.

[1]) Präparat der Gesellschaft für Teerverwertung m.b.H., Duisburg-Meiderich.

Digitized by Google

*10-Methyl-9,10-dihydroacridin.*

1. Aus Methylacridon (XI): 5 g Methylacridon[1]) wurden in 165 ccm siedendem Amylalkohol durch portionsweises Eintragen von 11 g Natrium reduziert. Dann wurde in Wasser gegossen, das mit 30 ccm Eisessig angesäuert war, und mit Wasserdampf destilliert. Nach der Entfernung des Amylalkohols ging das Reaktionsprodukt über, das zum Teil schon im Kühler erstarrte. Das Destillat wurde mit Kochsalz gesättigt und ausgeäthert und der Äther verdampft, wobei ein schnell erstarrendes Öl hinterblieb. Aus Petroläther prächtige derbe Prismen vom Schmelzp. 93—95° (Ausbeute 4 g).

Trocknung bei 55° (Aceton).

0,0949 g Subst.: 0,3000 g $CO_2$, 0,0588 g $H_2O$.

$C_{14}H_{13}N$ Ber. C 86,2 H 6,7 Gef. C 86,2 H 6,9.

2. Aus Dihydroacridin: Aus 10 g Quecksilberdiäthyl hergestelltes Lithiumäthyl[2]) wurde nach Zusatz von 13,6 g 9,10-Dihydroacridin 5 Tage unter Quecksilberverschluß (Äthan!) im Thermostaten auf 65° gehalten. Nach dem Erkalten wurden 5 ccm Jodmethyl zugesetzt; dann wurde wieder 8 Tage im zugeschmolzenen Schlenkrohr auf 65° erhitzt. Im Gang der üblichen Aufarbeitung wurde ein fester Rückstand erhalten, der sich in Benzol und Essigester beim Waschen schwer löslich erwies und als unverändertes Dihydroacridin erwiesen wurde. Beim Eindunsten des Benzol-Essigester-filtrats hinterblieb eine reichliche Menge Krystalle, die aus Petroläther umkrystallisiert wurden und sich durch Schmelzp. (92°) und Mischprobe als 10(N)-Methyl-9,10-dihydroacridin erwiesen.

*Hydrierung der Acridin-9-carbonsäure.*

3 g Acridin-9-carbonsäure[3]) wurden in 40 ccm Propylalkohol mit 3 g Pd-$BaSO_4$-Katalysator 3 Stunden im Wasser-

[1]) Darstellung nach E. Bergmann und O. Blum-Bergmann, B. **63**, 757 (1930).

[2]) Schlenk u. Holtz, B. **50**, 262 (1917); Vgl. Schlenk u. Bergmann, A. **463**, 102 (1928).

[3]) Lehmstedt u. Wirth, B. **61**, 2044 (1928).

Digitized by Google

stoffstrom gekocht, wobei die sehr schwer lösliche Säure allmählich in Lösung ging. Die heiß filtrierte Lösung schied in Eis-Kochsalz-Mischung einen Teil der 9,10-Dihydro-acridin-9-carbonsäure (X) aus, aus 30-proc. Essigsäure Prismen, die bei langsamem Erhitzen bei 205° schmolzen (unter Zers.). Aus dem Filtrat krystallisierte nach dem Einengen im Vakuum ein weiterer Anteil aus, der aber bereits stark braungefärbt war. Die Substanz war identisch mit der nach Schlenk und Bergmann[1]) dargestellten Säure.

Trocknung bei 55° (siedendes Aceton).

4,814 mg, 0,0905 g Subst.: 13,180 mg, 0,2471 g $CO_2$, 2,21 mg, 0,0425 g $H_2O$. — 3,119 mg Subst.: 0,171 ccm (19,5°, 755 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{14}H_{11}O_2N$ | Ber. | C 74,7 | H 4,9 | N 6,2 |
| | Gef. | „ 74,7, 74,5 | „ 5,1, 5,3 | „ 6,3. |

*Acridin-9-carbonsäure-methylester* (VIII). 3 g Acridin-9-carbonsäure wurden mit Diazomethan verestert, das aus 8 ccm Nitrosomethylurethan dargestellt war. Die fest in die ätherische Lösung eingetragene Säure löste sich allmählich unter Stickstoffentwicklung. Dann wurde filtriert, abgedampft und der feste bräunliche Ätherrückstand aus Propylalkohol und Alkohol wiederholt umkrystallisiert. Aggregate von Nadeln, Schmelzp. 128—130°.

Trocknung bei 55° (siedendes Aceton).

0,1078 g Subst.: 0,3003 g $CO_2$, 0,0441 g $H_2O$.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{15}H_{11}O_2N$ | Ber. | C 75,95 | H 4,6 | Gef. | C 75,97 H 4,6. |

*9,10-Dihydro-acridin-9-carbonsäure-methylester.*

1. 0,63 g Dihydro-acridin-9-carbonsäure — gleichgültig welcher Darstellung — wurden mit Diazomethan aus 2 ccm Nitrosomethylurethan in der üblichen Weise verestert. Die filtrierte Lösung hinterließ beim Eindampfen einen festen Rückstand, der mit Benzin verrieben, abgesaugt und aus Propylalkohol umkrystallisiert wurde. Glasklare, nur schwach gelbstichige prismatische Stäbe vom Schmelzp. 160—162°.

Trocknung bei 55° (siedendes Aceton).

0,0738, 0,0892 g Subst.: 0,2040, 0,2481 g $CO_2$, 0,0350, 0,0478 g $H_2O$. — 0,1253 g Subst.: 17,64 g Benzol = 0,149°.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{15}H_{13}O_2N$ | Ber. | C 75,3 | H 5,4 | M 239 |
| | Gef. | „ 75,4, 75,9 | „ 5,3, 6,0 | „ 243. |

[1]) A. a. O.

Digitized by Google

2. 1,7 g Acridin-9-carbonsäure-methylester wurden in 20 ccm Propylalkohol gelöst und mit 1,7 g Pd-$BaSO_4$ im Wasserstoffstrom 2 Stunden lang erhitzt. Beim Erkalten der filtrierten Lösung schied sich fast das gesamte Reaktionsprodukt in prachtvollen prismatischen Nadeln vom Schmelzp. 160–162° aus. Mischprobe.

0,0911 g Subst.: 0,2525 g $CO_2$, 0,0442 g $H_2O$.

$C_{15}H_{13}O_2N$ Ber. C 75,3 H 5,4 Gef. C 75,6 H 5,4.

*Einwirkung von Benzophenonchlorid auf Methylacridon-di-lithium* (XII).

5 g Methylacridon wurden mit reichlich Lithium drei Wochen geschüttelt, wobei die Lösung zuerst grün (Ketyl), dann violett wurde. Zusatz von 6,1 g Benzophenonchlorid lieferte eine ockergelbe Reaktionsmasse, die nach mehrstündigem Schütteln mit Wasser versetzt wurde. Dabei schied sich das Reaktionsprodukt bereits als gelbes Krystallpulver ab, der Äther enthielt nur etwas Methylacridon, das nach dem Umkrystallisieren aus Alkohol durch Schmelzpunkt und Mischprobe identifiziert wurde (200—202°). Der feste Körper wurde wiederholt aus Propylalkohol umkrystallisiert, zunächst unter Zusatz von Tierkohle. Farblose Prismen vom Schmelzp. 242°, in denen *9-Benzhydryliden-10-methyl-9,10-dihydroacridon-oxyd* (XIII) vorlag.

0,1032 g Subst.: 0,3261 g $CO_2$ 0,0540 g $H_2O$.

$C_{27}H_{21}ON$ Ber. C 86,4 H 5,6 Gef. C 86,2 H 5,9.

Digitized by Google

[Mitteilungen aus dem Organischen Laboratorium der Technischen Hochschule Berlin.]

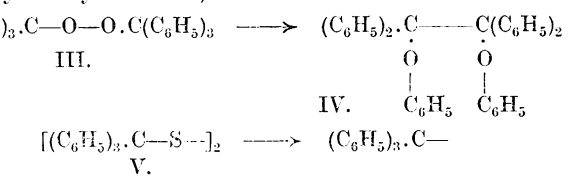
(Eingelaufen am 19. August 1930.)

# Über schwefelhaltige Analoga des Hexaphenyl-äthans und des Triphenylmethyls. Über organische Schwefelverbindungen. XVII[1]);

von *Alexander Schönberg* und *Theodor Stolpp.*

Über symmetrische Tetra-aryl-diaryl-mercapto-äthane (I) wie über die ihnen entsprechenden freien Diaryl-aryl-mercapto-methyle (II) ist bisher nichts bekannt. Um diese Lücke auszufüllen, führten wir die im folgenden beschriebene Untersuchung aus.

Da Wieland[2]) den Diphenyläther des Benzpinakons IV durch thermische Umlagerung von Triphenylmethylperoxyd III erhalten hat, so könnte vermutet werden, daß Triphenylmethyl-disulfid V sich ähnlich verhielte; bei der thermischen Behandlung von V sollte dann symmetrisches Tetraphenyl-diphenyl-mercapto-äthan (I, $Ar = Ar_1 = C_6H_5$) entstehen. In Wirklichkeit ist aber eine solche Reaktion nicht durchführbar, da das Disulfid V schon bei Zimmertemperatur unter Bildung von Triphenyl-methyl zerfällt.[3])



Als Ausgangsmaterial zur Synthese der Tetraaryl-diaryl-mercapto-äthane (I) dienten die aromatischen Halbmercaptolchloride (VIII), Verbindungen, welche bis vor kurzem noch unbekannt, jetzt aber durch die Untersuchungen von

[1]) 16. Mitteilung B. **63**, 178 (1930).
[2]) Wieland, B. **44**, 2550 (1911).
[3]) Blicke, Am. Soc. **45**, 1965 (1923).

Digitized by Google

A. Schönberg und Mitarbeitern[1]) leicht durch Einwirkung von Diaryl-diazomethanen (VI) auf Arylschwefelhalogenide (VII) erhalten werden können.

$$\underset{\text{VI.}}{Ar_2:C(N_2)} + \underset{\text{VII.}}{Ar'SCl} \longrightarrow \underset{\text{VIII}}{\begin{matrix} Ar_2:CCl \\ | \\ SAr' \end{matrix}} + N_2 \qquad (A)$$

Bei der Einwirkung von Schwermetallen (insbesondere Quecksilber) auf die Chlormethane VIII zeigt es sich, daß diese sich hierbei sehr individuell verhalten, daß die Umsetzungsprodukte der verschiedenen Chlormethane mit Metallen ganz verschiedenen Körperklassen angehören, wie im folgenden an Beispielen gezeigt wird.

Bei der Behandlung von Diphenyl-phenylmercapto-chlormethan (IX) mit Quecksilber erhielten wir Tetraphenyläthylen (XI) und das Phenylmercaptol des Benzophenons (XII), und vermuten, daß diese Verbindungen als Stabilisierungsprodukte des intermediär auftretenden „freien" Diphenyl-phenyl-mercapto-methyls (X) aufzufassen sind.

$$\underset{\text{IX.}}{4(C_6H_5)_2.\overset{Cl}{\overset{|}{C}}—SC_6H_5} \longrightarrow \underset{\text{X.}}{4\left[(C_6H_5)_2.CSC_6H_5\right]}$$

$$\longrightarrow \underset{\text{XI.}}{(C_6H_5)_2:C:C:(C_6H_5)_2} + \underset{\text{XII.}}{2(C_6H_5)_2:C:(SC_6H_5)_2} \qquad (B)$$

Wir verweisen in diesem Zusammenhang auf die von Wieland[2]) beobachtete Radikaldissoziation des Diphenyläthers des Benzpinakons (XIII), die freien Radikale (XIV) stabilisieren sich bei 230—240° in analoger Weise, hier also unter Bildung des Phenylacetals des Benzophenons (XV) und Tetraphenyläthylen (XI).

$$\underset{\text{XIII.}}{2(C_6H_5)_2.\overset{OC_6H_5}{\overset{|}{C}}———\overset{OC_6H_5}{\overset{|}{C}}(C_6H_5)_2} \longrightarrow \underset{\text{XIV.}}{4.(C_6H_5)_2.\overset{OC_6H_5}{\overset{|}{C}}{}^-} \longrightarrow \underset{\text{XV.}}{2(C_6H_5)_2:C:(OC_6H_5)_2}.$$

Versuche, das Radikal X als Peroxyd abzufangen (wir behandelten IX mit Hg in Gegenwart von $O_2$), hatten nicht den gewünschten Erfolg; wahrscheinlich ist die Geschwindigkeit der Stabilisierung von X viel größer als die etwaige Geschwindigkeit der Peroxydbildung.

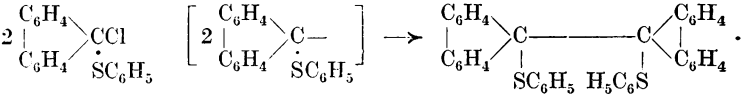
Von Derivaten von IX haben wir besonders das *Di-*

[1]) B. 62, 1663 (1929). [2]) B. 44, 2550 (1911).

Digitized by Google

*phenyl-(o-nitro-phenyl-mercapto)-chlormethan* untersucht. Bei der Behandlung mit Quecksilber unter Licht- und Luftabschluß wurde neben viel Harzen und geringen Mengen des Di-(o-nitrophenyl)-disulfids und des *Di-o-nitrophenylmercaptols* des Benzophenons (analog XII) in der Hauptsache *Benzophenon* erhalten. Wir vermuten, daß diese Verbindung als Stabilisierungsprodukt des intermediär auftretenden freien Diphenyl-o-nitrophenylmercapto-methyls (entsprechend X) anzusehen ist, welches sich dadurch stabilisiert, daß seine ungesättigte Valenz der Nitrogruppe teilweise den Sauerstoff entzieht.

Bei der Behandlung des 9-Chlor-9-phenylmercaptofluorens (XVI) mit Quecksilber erhielten wir eine wegen ihrer Eigenschaften besonders interessante Verbindung, das *α,β-Diphenylmercapto-α,β-dibiphenylen-äthan* (XVIII).

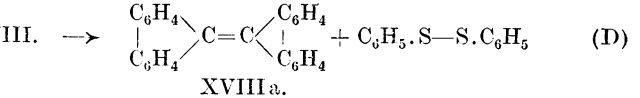


XVI XVII. XVIII. (C)

Das Äthanderivat XVIII wurde in farblosen Krystallen erhalten, die sich bei Zimmertemperatur unter Lichtabschluß farblos lösen. Eine in siedendem Chloroform durchgeführte Molekulargewichtsbestimmung ergab, daß unter diesen Bedingungen keine Radikaldissoziation eintritt. Diesbezüglich sei an die ebenfalls sehr geringe Dissoziationstendenz des *α,β*-Di-biphenylen-*α,β*-diphenyl-äthans erinnert.[1])

Mit dem Hexaphenyläthan hat der Thioäther die Tendenz zur Bildung von Molekülverbindungen gemeinsam; so krystallisiert er z. B. mit Essigester im Verhältnis 1 : 1.

Erwärmt man das *α,β*-Dibiphenylen-*α,β*-diphenylmercaptoäthan über seinen Schmelzpunkt, oder kocht man es in hochsiedenden Lösungsmitteln, so tritt schnell ein Zerfall unter Bildung von *Dibiphenylen-äthylen* und *Diphenyldisulfid* ein.



XVIII. XVIII a. (D)

[1]) W. Schlenk, B. **43**, 1753 (1910).

Digitized by Google

Bei niedrigerer Temperatur, etwa 160°, läßt sich der thermische Zerfall des Thioäthers leicht quantitativ verfolgen; die ursprünglich farblosen Lösungen färben sich erst gelb, dann orange durch Bildung des Graebeschen Kohlenwasserstoffs, der schon in sehr geringen Konzentrationen seinen Lösungen eine intensiv gelbe Farbe verleiht, welche bei größerer Konzentration orange und dann rot wird.

Recht merkwürdig ist es, daß die Zerfallsgeschwindigkeit von XVIII in verschiedenen Lösungsmitteln unter gleichen Bedingungen sehr variiert. Erwärmt man die Substanz unter Licht- und Luftabschluß in Anisol und Toluol im siedenden Wasserbade, so ist nach einiger Zeit die Anisollösung kaum gefärbt, die Toluollösung dagegen intensiv gelb. Eine theoretische Begründung des Einflusses des Lösungsmittels auf die Geschwindigkeit des thermischen Zerfalls vermögen wir nicht zu geben.

Die Frage, ob bei dem *thermischen* Zerfall des Dibiphenylendiphenylmercapto-äthans das Radikal XVII als Zwischenprodukt anzunehmen ist oder ob Diphenyldisulfid und Graebescher Kohlenwasserstoff als *direkte* Zerfallsprodukte von XVIII anzusehen sind, kann nicht mit Sicherheit beantwortet werden. Aus der Tatsache, daß die gelben und rotgelben Lösungen, die man beim Erwärmen des farblosen Äthans XVIII in gewissen Lösungsmitteln wie Eisessig u. a. erhält, *luftempfindlich* sind, darf nicht auf ein luftempfindliches Radikal geschlossen werden, da auch der Graebesche Kohlenwasserstoff autoxydabel ist.[1])

Besonders bemerkenswert ist das Verhalten des $\alpha,\beta$-Diphenylmercapto-$\alpha,\beta$-dibiphenylenäthans gegen Sonnenlicht. Der feste Körper ist weitgehend unempfindlich, seine farblosen *Lösungen* färben sich im Sonnenlicht in wenigen Sekunden irreversibel gelb. Eine optische Untersuchung[2]) dieser Lösungen ergab, daß sie als farbige Substanz den

---

[1]) Hantzsch u. Glover, B. **39**, 4156 (1906) und A. Eckert, J. pr. Chem. [2] **121**, 278 (1929).

[2]) Diese Untersuchung wurde von dem Direktor des Photochemischen Instituts der Technischen Hochschule Berlin, Herrn Prof. E. Lehmann ausgeführt, dem wir zu großem Dank verpflichtet sind.

Digitized by Google

Graebeschen Kohlenwasserstoff enthalten. Bestrahlt man im Quarzkolben eine Lösung von XVIII in Benzol mit einer Quecksilber-Quarzlampe, so färbt sie sich nach kurzer Zeit intensiv rot. Aus ihr haben wir den Graebeschen Kohlenwasserstoff isoliert. Über das Schicksal des Restes $C_6H_5S$— bei diesem Versuch kann noch kein abschließendes Urteil gefällt werden; diesbezügliche Untersuchungen sind noch im Gange.

Endlich sei noch über das gelbe *α,β-Di-(o-nitrophenylmercapto)-α,β-dibiphenylenäthan* berichtet, dessen Synthese (analog C) aus 9-Chlor-9′-o-nitrophenylmercapto-fluoren mit Quecksilber sich bei Zimmertemperatur glatt durchführen läßt.

Das Äthanderivat ist sehr wärmeempfindlich, als Zerfallsprodukte findet man *Fluorenon* und wenig *Di-o-nitro-phenyldisulfid*. Wir glauben, daß die beiden Stoffe als Stabilisierungsprodukte des Radikals anzusehen sind, in welche das Äthanderivat in der Wärme wahrscheinlich zerfällt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei der Einwirkung von Quecksilber auf die aromatischen Halbmercaptolchloride VIII entweder die entsprechenden Äthanverbindungen I oder Stabilisierungsprodukte der intermediär auftretenden Diaryl-aryl-mercapto-methyle II erhalten werden; je nach der Natur von II handelt es sich hierbei um die entsprechenden Äthylenverbindungen, Mercaptole, Ketone usw.

## Über den thermischen Zerfall aromatischer Mercaptole.

Ein innerer Zusammenhang besteht zwischen den bisher beschriebenen Versuchen und solchen, die wir angestellt haben, um den thermischen Zerfall der Arylmercaptole aromatischer Ketone aufzuklären, da es sehr wohl möglich ist, daß auch bei diesen Prozessen „freie“ Diaryl-arylmercaptomethyle(II) als Zwischenprodukte entstehen.

Bis zum vorigen Jahre lagen hierüber keine Veröffentlichungen vor; der thermische Zerfall dieser Mercaptole war wahrscheinlich deshalb nicht untersucht worden, weil man

Digitized by Google

annahm, daß er analog dem thermischen Zerfall der Acetale vonstatten gehe:[1])

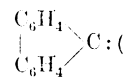
$$(Ar)_2C(OR)_2 \longrightarrow (Ar)_2CO + ROR.$$

Wir haben eine größere Anzahl aromatischer Mercaptole untersucht, in keinem Falle aber die Bildung von Diarylthioäthern $Ar' \cdot S \cdot Ar'$ nachweisen können, obwohl diese (es sind thermisch sehr beständige Verbindungen) nicht etwa infolge Weiterzersetzung sich der Beobachtung hätten entziehen können.

Da wir bei allen untersuchten Mercaptolen als Produkte des thermischen Zerfalls Diaryl-disulfide gefunden haben, so ist es wohl möglich, daß die Mercaptole unter Bildung von „freien" Diaryl-arylmercapto-methylen zerfallen, welche dann ihrerseits je nach ihrer Natur und der Temperatur unter Bildung von thermostabilen Produkten weiter reagieren.

Ein solcher Zerfall wäre nicht analogielos; diesbezüglich sei auf den von A. Schönberg[2]) und Mitarbeitern sichergestellten Verlauf des thermischen Zerfalls der aromatischen Thioäther unter Bildung von Disulfid und Triarylmethyl erinnert.

$$2Ar_3C.SAr' \longrightarrow 2Ar_3C- + Ar'S.SAr'.$$

XIX. $(C_6H_5)_2 : C : (S.C_6H_4NO_2)_2$ XX.  $: C : (SC_6H_4NO_2)_2$

Die Mercaptole XIX und XX verpuffen, wenn man sie über ihre Schmelzpunkte erhitzt; als Produkt der Zersetzung erhält man verkohlte Massen, denen man (wenig) Di-o-nitrophenyl-disulfid und (reichliche Mengen) Benzophenon bzw. Fluorenon entziehen kann. Diese Resultate scheinen uns mit der Hypothese, daß als Zwischenprodukte dieses thermischen Zerfalls die Radikale (z. B. gemäß XVII) anzunehmen sind, in Einklang gebracht werden zu können, besonders wenn man berücksichtigt, was oben über diese Radikale mitgeteilt worden ist.

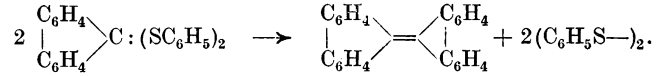
Das Phenylmercaptol des Fluorenons ist eine relativ wärmebeständige Substanz, jedoch genügt eine thermische Behandlung von 10 Minuten und 240° (Badtemperatur), um

[1]) Vgl. Mackenzie, Soc. 85, 792.

[2]) A. Schönberg u. Mitarbeiter, B. 62, 2552 (1929); vgl. auch H. Lecher, B. 48, 529 (1915).

Digitized by Google

einen quantitativen Zerfall in den *Graebeschen Kohlenwasserstoff* und *Diphenyldisulfid* zu bewirken.



Ob dieser Zerfall über ein „freies" *Methylen*radikal oder über das „freie" Methylradikal XVII erfolgt, bleibe unentschieden; letzteres halten wir jedoch für wahrscheinlicher.

Das Diphenylmercaptol des Benzophenons zerfällt bei 200° unter Bildung von Diphenyldisulfid, Thiobenzophenon, Schwefel, Harzen usw.[1])

Gegen die Annahme, daß bei diesem Zerfall zuerst das „freie" Diphenyl-phenylmercapto-methyl (X) entsteht, welches sich unter teilweiser Bildung von Thiobenzophenon weiter zersetzt, könnte man einwenden, daß eine solche Stabilisierung nach dem oben Gesagten kaum anzunehmen ist (vgl. B, Bildung von Benzophenon-diphenyl-mercaptol und Tetraphenyläthylen, nicht von Thiobenzophenon). Dieser Einwurf ist aber kaum stichhaltig, da es sehr wohl möglich ist, daß sich das Radikal (X) in der Hitze in ganz anderer Weise stabilisiert als bei Zimmertemperatur (vgl. Reaktionsschema B), insbesondere, da das in der Kälte entstehende Benzophenon-diphenyl-mercaptol XII sich schon wegen seiner Wärmeunbeständigkeit bei thermischen Prozessen nicht bilden kann.

## Beschreibung der Versuche.

### Einwirkung von Quecksilber auf Diphenyl-phenyl-mercapto-chlormethan (IX).

In zwei Stöpselflaschen (Inhalt 100 ccm) wurden je 10 g Diphenyl-phenylmercapto-chlormethan[2]) und je 25 g

[1]) Vgl. A. Schönberg und Mitarbeiter, B. **62**, 2550 (1929).

[2]) Darstellung: A. Schönberg u. Mitarbeiter, Ber. **62**, 1667 (1929). Der Nachweis, daß in der verwendeten Ätherlösung des rohen Präparates Tetraphenyläthylen als Verunreinigung *nicht* enthalten ist, wurde wie folgt geführt.

Man löste 5 g des Chlormethans in 50 ccm von Wasser und Alkohol befreitem Essigester und versetzte mit einer Lösung von 10 g $HgCl_2$ in 150 ccm ebensolchen Esters. Nach 24 Stunden wurde von dem entstandenen Niederschlag abfiltriert. Man erhielt so eine Lösung, die von allen Schwefelverbindungen befreit war und welche Tetraphenyläthylen hätte enthalten müssen, wenn dieses in dem untersuchten Chlormethan vorhanden gewesen wäre, da der Kohlenwasserstoff durch Sublimat nicht gefällt wird. Bei der Aufarbeitung wurde aber kein Tetraphenyläthylen gefunden.

Digitized by Google

Quecksilber gegeben. Die Flaschen wurden nun völlig mit über Natrium getrocknetem Benzol gefüllt und so in Abwesenheit nennenswerter Mengen Luft 52 Stunden unter Lichtabschluß geschüttelt. Durch Vorversuche war festgestellt worden, daß die Einwirkung des Quecksilbers auf das Chlormethan in dieser Zeit vollständig ist. Nach dem Schütteln war die Lösung luftunempfindlich, ihre Farbe orange.

Der Inhalt einer Flasche wurde abfiltriert, der Niederschlag mit warmem Benzol gewaschen und das benzolische Filtrat mit dem Waschbenzol vereinigt. Hierauf wurde das Lösungsmittel verjagt und der Rückstand, ein chlorfreies rotes Öl, in 50 ccm Essigsäureäthylester gelöst. Dann wurde eine Lösung von 25 g Sublimat in 200 ccm Ester hinzugegeben, um die gelösten schwefelhaltigen Produkte auszufällen. Nach 24 Stunden wurde von dem farblosen Niederschlag abfiltriert und das Filtrat zur Entfernung überschüssigen Sublimats im Scheidetrichter gründlich mit einer wäßrigen Lösung von Jodkalium geschüttelt. Die Esterlösung wurde jetzt mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel verjagt. Es hinterblieb ein Rückstand, der in 10 ccm heißem Benzol gelöst wurde. In der Kälte fielen nach Zusatz von 30 ccm Äther farblose Krystalle, Schmelzp. 221°, die sich als *Tetraphenyläthylen* erwiesen (Mischprobe). Aus der Mutterlauge konnten weitere Mengen gewonnen werden. Gesamtausbeute 1,6 g = 57,2 Proc. der Theorie. Zur Analyse wurde aus Benzol umkrystallisiert.

4,330 mg Subst.: 14,915 mg $CO_2$, 2,380 mg $H_2O$.

$C_{26}H_{20}$ Ber. C 93,93 H 6,07 Gef. C 93,94 H 6,15.

Der Inhalt der zweiten von den oben erwähnten Flaschen wurde wie folgt aufgearbeitet. Nach dem Filtrieren wurde der Filterrückstand mit warmem Benzol ausgewaschen, das benzolische Filtrat mit dem Waschbenzol vereinigt und das Benzol im Vakuum verjagt. Der rote ölige Rückstand (chlorfrei) wurde mit 20 ccm Äther verrieben und zwei Tage verschlossen stehen gelassen. Es schieden sich 2,5 g Krystalle ab, die zur Analyse wiederholt aus Äther umkrystallisiert wurden und dann den Schmelzp. 137° zeigten. Durch Schmelz-



Digitized by Google

punktmischprobe mit einem Präparat anderer Darstellung[1]) erwiesen sie sich als *Diphenylmercaptol* des *Benzophenons* (XII).

4,140 mg Subst.: 11,915 mg $CO_2$, 2,140 mg $H_2O$.

$C_{25}H_{20}S_2$ Ber. C 78,06 H 5,25 Gef. C 78,49 H 5,78.

Aus der ätherischen Mutterlauge wurden weitere Krystalle nicht erhalten, wohl aber ölige Massen. Aus schwach mineralsaurem Bade der Wasserdampfdestillation unterworfen, gingen Benzophenon und geringe Mengen Thiophenol über, welche als Verseifungsprodukte von weiteren Mengen Mercaptol anzusehen sind, die durch die Anwesenheit der öligen Nebenprodukte verhindert wurden auszukrystallisieren.

Einwirkung von Quecksilber auf Diphenyl-o-nitrophenylmercapto-chlormethan.

10 g frisch dargestelltes Diphenyl-o-nitrophenylmercapto-chlormethan[2]) wurden gepulvert und in 200 ccm absolutem Benzol gelöst (klare, gelbbraune Lösung). Nach Zugabe von 50 g Quecksilber wurde in einer verschlossenen, durch die benzolische Lösung völlig gefüllten Stöpselflasche 80 Stunden lang geschüttelt. Man konnte schon nach kurzer Zeit die Abscheidung von grauem Kalomel beobachten, während die Lösung sich braunrot färbte.

Nach Beendigung des Schüttelns wurde die braunrote Benzollösung (luftunempfindlich) abfiltriert, der Rückstand mit warmem Benzol ausgewaschen und das benzolische Filtrat, welches chlorfrei war, im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das zurückbleibende Öl wurde mit 100 ccm siedendem Petroläther extrahiert, dann der Petroläther von dem ungelösten Öl abdekantiert. Nach Verjagen des Petroläthers blieb ein Öl zurück, das in Kältemischung zu farblosen Krystallen erstarrte (1,8 g), die durch Schmelzpunkt (48°) und Mischprobe als Benzophenon identifiziert wurden.

4,350 mg Subst.: 13,630 mg $CO_2$, 2,310 mg $H_2O$.

$C_{13}H_{10}O$ Ber. C 85,68 H 5,54 Gef. C 85,46 H 5,94.

Die Aufarbeitung des in Petroläther unlöslichen öligen Rückstandes gestaltete sich durch die starken harzigen Beimengungen ziemlich schwierig. Es konnten jedoch in einigen Fällen geringe Mengen von Di-o-nitrophenyldisulfid und Di-o-nitrophenylmercaptol des Benzophenons isoliert werden, welche durch Schmelz- und Mischproben identifiziert wurden.

4,230 mg Subst.: 9,740 mg $CO_2$, 1,355 mg $H_2O$.

$C_{25}H_{18}O_4N_2S_2$ Ber. C 63,25 H 3,83 Gef. C 62,80 H 3,6.

4,280 mg Subst.: 7,365 mg $CO_2$, 1,080 mg $H_2O$.

$C_{12}H_8O_4N_2S_2$ Ber. C 46,72 H 2,62 Gef. C 46,93 H 2,82.

[1]) Baumann, Ber. 18, 888 (1885).

[2]) Darstellung: A. Schönberg u. Mitarbeiter, Ber. 62, 1664 (1929).

Digitized by Google

Einwirkung von Quecksilber auf 9-Chlor-9-phenylmercapto-fluoren (XVI). Synthese von $\alpha,\beta$-Diphenylmercapto-$\alpha,\beta$-dibiphenylen-äthan (XVIII).

*Darstellung von XVI.* 7 g Diazofluoren[1]) wurden in absolutem Äther gelöst und unter Wasserkühlung tropfenweise zu einer Lösung von 5,8 g Phenylschwefelchlorid[2]) in 60 ccm Äther gegeben (Feuchtigkeitsabschluß und $CO_2$-Atmosphäre). Lebhafte Stickstoffentwicklung. Das Umsetzungsprodukt wurde nach eintägigem Stehen im Vakuum vom Lösungsmittel befreit. Das zurückbleibende rote Öl (XVI) ist für die weiteren Umsetzungen genügend rein.

*Einwirkung von Quecksilber.* Das so erhaltene Rohprodukt (etwa 11 g) wurde in 50 ccm trockenem Benzol gelöst, von geringen Verunreinigungen abfiltriert und die Lösung in einer verschlossenen Stöpselflasche mit 30 g Quecksilber 30 Stunden geschüttelt. Schon kurze Zeit nach Zugabe des Quecksilbers war die Ausscheidung von grauem Kalomel neben der eines hellen Niederschlages zu bemerken. Nach dem Schütteln wurde das Benzol im Vakuum verjagt und der Rückstand mit siedendem Chloroform ausgezogen. Die erkaltete Chloroformlösung wurde, evtl. nach dem Einengen, mit Äther versetzt. Es schieden sich nach einiger Zeit farblose Krystalle ab; sie sind leicht löslich in Chloroform und in heißem Essigsäureäthylester, schwer in Äther, Petroläther und Alkohol. Die Substanz schmilzt unter Zersetzung bei etwa 220° zu einer blutroten Schmelze, vor dem Schmelzen färbt sie sich langsam orange. Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt der Körper keine Halochromie. Zur Analyse wurde aus Benzol umkrystallisiert.

0,1456 g Subst.: 0,4463 g $CO_2$, 0,0632 g $H_2O$. — 0,1447 g Subst.: 0,1205 g $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{38}H_{26}S_2$ | Ber. | C 83,46 | H 4,79 | S 11,74 |
| | Gef. | „ 83,60 | „ 4,86 | „ 11,44. |

Die Substanz löst sich bei Zimmertemperatur unter Lichtabschluß farblos auf, z. B. in Chloroform, Essigester,

[1]) Darstellung; Staudinger u. Mitarbeiter, B. 44, 2207 (1911); B. 49, 1951 (1916).

[2]) H. Lecher u. F. Hohlschneider, B. 57, 757 (1924).



Digitized by Google

Toluol und Anisol. Im Licht nehmen die Lösungen zunächst eine gelbe, dann eine orange Farbe an. In der Hitze, auch unter Lichtabschluß, werden die Lösungen ebenfalls langsam orange. Derselbe Zerfall findet auch beim Schmelzen statt. Der Körper bildet mit Essigsäureäthylester eine Molekülverbindung; mit Chloroform und Benzol wurden keine Molekülverbindungen erhalten.

Man krystallisierte den Äthankörper aus Essigester um, filtrierte die ausgeschiedenen Krystalle ab und wusch mit kaltem Äther nach. Die so gewonnene Substanz wurde sofort verbrannt.

0,1501 g Subst.: 0,4399 g $CO_2$, 0,0711 g $H_2O$. — 0,1608 g Subst.: 0,1215 g $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{38}H_{26}S_2 + C_4H_8O_2$ | Ber. | C 79,45 | H 5,39 | S 10,11 |
| | Gef. | ,, 79,93 | ,, 5,30 | ,, 10,38. |

Die gut ausgebildeten, zunächst geruchlosen Krystalle verwittern beim Aufbewahren und zeigen schon nach kurzer Zeit deutlichen Geruch nach Essigester.

Der *Molekulargewichtsbestimmung* von $\alpha,\beta$-Diphenylmercapto-$\alpha,\beta$-dibiphenylen-äthan stellten sich größere Schwierigkeiten entgegen, die erstens durch die Schwerlöslichkeit des Körpers in schmelzendem Benzol, Nitrobenzol u. a. bedingt waren. Zweitens verhinderte die leichte thermische Zersetzlichkeit des Körpers Bestimmungen in schmelzendem Naphtalin, siedendem Benzol usw. Als Lösungsmittel, in welchem das Äthanderivat leicht löslich ist und bei dessen Siedetemperatur eine thermische Zersetzung nur langsam eintritt, erwies sich *Chloroform*. Um den Einfluß des Lichtes während der Dauer der Molekulargewichtsbestimmung auszuschalten, wurde das Siedegefäß in einen braunen Glasmantel eingeschlossen.

0,618 g, 1,052 g erhöhten den Siedep. von 14,96 g Chloroform um 0,265°, 0,470°.

| | | | |
|---|---|---|---|
| $C_{38}H_{26}S_2$ | Ber. M 546,35 | Gef. M 559,6, 537,1. |

Eine Molekulargewichtsbestimmung in schmelzendem Naphtalin lieferte nach etwa 30 Minuten ein Molekulargewicht von 483,4, nach etwa 270 Minuten ein solches von 421,0 (während der Zwischenzeit wurde das Naphtalin auf seiner Schmelztemperatur gehalten). Bei Beendigung des Versuches war die ursprünglich fast farblose Schmelze durch thermische Zersetzung der gelösten Substanz orangerot.

### *Thermische Zersetzung von $\alpha,\beta$-Diphenylmercapto-$\alpha,\beta$-bidiphenylen-äthan.*

a) Ohne Lösungsmittel. 1,1 g des Äthankörpers wurden in einem kleinen Fraktionierkolben mit säbelförmiger Vorlage in einem Paraffinbade unter Vakuum erwärmt. Nach

Digitized by Google

dem Schmelzen der Substanz ging bei weiterem Erwärmen (Badtemperatur 230°) ein gelbes Öl über, welches in der Vorlage erstarrte. Als nichts mehr überging, wurde der Kolben aus dem Bade genommen. Der Destillationsrückstand, ein rotes Öl erstarrte bald zu Krystallen, 0,780 g. Sie wurden aus Chloroform–Alkohol (1 : 1) umkrystallisiert und zeigten dann den Schmelzp. 187°. Es war der *Graebesche Kohlenwasserstoff* (XVIIIa) entstanden, wie eine Mischschmelzprobe bewies.

0,1488 g Subst.: 0,5181 g $CO_2$, 0,0611 g $H_2O$.

$C_{26}H_{16}$ Ber. C 95,08 H 4,92 Gef. C 94,96 H 4,6.

Das Destillat, 0,250 g, wurde aus Alkohol umkrystallisiert, farblose Nadeln, Schmelzp. 60°. Es lag *Diphenyldisulfid* vor, wie eine Mischschmelzprobe mit einem Präparat anderer Darstellung ergab.

0,1530 g Subst.: 0,3714 g $CO_2$, 0,062 g $H_2O$. — 19,170 mg Subst.: 40,145 mg $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{12}H_{10}S_2$ | Ber. | C 66,00 | H 4,62 | S 29,38 |
| | Gef. | „ 66,20 | „ 4,60 | „ 28,78. |

b) In Lösung. Nachdem sich der Äthankörper bei $^1/_2$-stündigem Sieden in Chloroformlösung als recht beständig erwiesen hatte, wurden 1,5 g in 50 ccm Benzoesäureäthylester gelöst und $2^1/_2$ Stunden rückfließend unter Lichtabschluß gekocht. Die Lösung war jetzt tief dunkelrot. Als eine Probe vom Ester befreit und mit Äther verrieben wurde, konnte kein Ausgangsmaterial mehr gefunden werden.

Der Ester wurde im Vakuum verjagt, die zurückbleibende ölige Substanz in 5 ccm Chloroform gelöst und mit 20 ccm Alkohol versetzt. Es schied sich nach kurzer Zeit 0,7 g roter Krystalle ab, die sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe als Graebescher Kohlenwasserstoff erwiesen. Diphenyldisulfid wurde nicht gefunden, was wohl seine Ursache in der thermischen Unbeständigkeit dieses Körpers hat.[1])

**Vergleichende Untersuchung der Zersetzungsgeschwindigkeit von α,β-Di-phenylmercapto-α,β-dibiphenylenäthan in Toluol und Anisol.**

Es wurden je 25 mg Substanz in zwei gleiche[2]) Stöpselflaschen (Inhalt 30 ccm) gegeben und die Flaschen dann völlig mit Toluol bzw.

[1]) Graebe, A. 174, 189 (1874).

[2]) Um etwaige unterschiedliche katalytische Einwirkung des Glases auszuschalten.

Digitized by Google

Anisol aufgefüllt. Die verschlossenen Flaschen wurden nun unter Lichtabschluß 20 Minuten in ein siedendes Wasserbad getaucht. Nach dieser Zeit war die Anisollösung noch fast farblos, die Toluollösung schon gelb. Nach weiteren 20 Minuten war die Toluollösung intensiv gelb (schwach rotstichig), die Anisollösung schwach gelb.

Einwirkung des Lichtes auf Lösungen von α,β-Diphenyl-mercapto-α,β-bidiphenylenäthan (XVIII).

Bei Zimmertemperatur wurden unter Luftabschluß 50 mg des Äthankörpers in 10 ccm Chloroform gelöst und die farblose Lösung kurze Zeit dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt. Schon nach wenigen Sekunden war die Lösung goldgelb. Analog verliefen Versuche in Essigsäureäthylester und Anisol. In allen Fällen war in der Dunkelheit kein Rückgang der Farbintensität festzustellen.

In festem Zustand färbte sich die Substanz selbst im direkten Sonnenlicht nicht wahrnehmbar.

Um die bei Einwirkung des Lichtes auf den Äthankörper entstehenden Spaltstücke in Substanz zu isolieren, wurden 1,1 g des Äthankörpers in 200 ccm Benzol gelöst und die farblose Lösung in einem Quarzgefäß unter Luftabschluß 11 Stunden der Bestrahlung mit einer Quecksilber-Quarzlampe ausgesetzt. Schon nach einigen Minuten hatte die Lösung eine orangerote Farbe angenommen. Bei Beendigung des Versuches war die Lösung intensiv rot. Während der Bestrahlung stieg die Temperatur der Lösung nicht über 50°.

Zur Isolierung der Reaktionsprodukte wurde das Benzol im Vakuum bei 35° verjagt, und der Rückstand, ein rotes Öl, mit etwa 75-proc. Alkohol ausgekocht und vom Rückstand (A) abdekantiert. Beim Verjagen des Alkohols im Vakuum blieb ein gelbes Öl zurück, das nach einiger Zeit krystallisierte. Die Natur dieses Rückstandes ist noch nicht aufgeklärt.

Der rote Rückstand A von der Alkohol-Extraktion wurde auf Ton abgepreßt und in wenig Chloroform gelöst, filtriert und mit Alkohol versetzt, worauf sich rote Krystalle abschieden. Durch wiederholtes derartiges Behandeln wurden rote Krystalle des Graebeschen Kohlenwasserstoffs erhalten, wie Schmelzpunkt (186°) und Mischprobe bewiesen.

Digitized by Google

**Einwirkung von Quecksilber auf 9-Chlor-9-(o-nitrophenylmercapto)-fluoren. Synthese von α,β-Di-o-nitrophenylmercapto-α,β-bidiphenylen-äthan.**

10 g 9-Chlor-9-(o-nitrophenylmercapto)-fluoren[1]) wurden in 250 ccm wasserfreiem Benzol gelöst und in einer Stöpselflasche mit 25 g Quecksilber 30 Stunden lang geschüttelt. Schon nach kurzer Zeit trübte sich die ursprünglich klare Lösung, und es bildete sich ein grauer und ein hellgelber Niederschlag.

Nach Beendigung des Schüttelns wurde das Benzol im Vakuum verjagt und der teils organische, teils anorganische Rückstand mit heißem Chloroform extrahiert. Beim Versetzen der Chloroformlösung mit Äther, nötigenfalls nach Einengen, schieden sich gelbe Krystalle ab, die zuweilen über 1 cm lang waren. Zur Reinigung wurde nochmals in Chloroform gelöst und mit Äther gefällt. So wurde das Reaktionsprodukt in gelben Krystallen erhalten, die abhängig von der Schnelligkeit des Erhitzens unter Zersetzung bei 165—167° schmolzen. Die Schmelze ist fast schwarz. Die Krystalle lösen sich in konzentrierter Schwefelsäure mit gelber Farbe, in Chloroform und in warmen Benzol sind sie leicht, in Äther und Petroläther schwer löslich. In der Hitze zersetzt sich der Körper unter teilweiser Bildung von Fluorenon.

4,620 mg Subst.: 12,140 mg $CO_2$, 1,590 mg $H_2O$. — 16,550 mg Subst.: 12,310 mg $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{38}H_{24}O_4N_2S_2$ | Ber. | C 71,66 | H 3,80 | S 10,08 |
| | Gef. | „ 71,66 | „ 3,85 | „ 10,22. |

*Molekulargewichtsbestimmung.* 0,536 g (0,755 g) erhöhten den Schmelzpunkt von 16,40 g Chloroform um 0,175° (0,260°).

$C_{38}H_{24}O_4N_2S_2$ Ber. M 636,35 Gef. M 670,5, 635,7.

Nach Beendigung des Versuches war die Lösung äußerlich kaum verändert, beim Verjagen des Chloroform zeigte der Rückstand den Schmelzpunkt 157° gegen 165° vorher.

## Thermische Zersetzung von α,β-Di-o-nitrophenylmercapto-α,β-bidiphenylenäthan.

a) Ohne Lösungsmittel. Die thermische Zersetzung des Äthankörpers wurde in einem Vakuum-Sublimationsapparat nach Riiber[2]) vorgenommen, dessen Länge etwa 20 cm betrug. In das Töpfchen des Apparates wurden 0,8 g Substanz gegeben und die Apparatur mit einer gut laufenden Volmer-Vakuumpumpe verbunden. Nachdem der Apparat

[1]) A. Schönberg u. Mitarbeiter, B. 62, 1666 (1929). Hier ist statt o-Nitrophenylmercaptan: *o-Nitro-phenylschwefelchlorid* zu lesen.

[2]) Vgl. Houben, Methoden der organ. Chemie Band 1, 685 (3. Aufl.).

Digitized by Google

evakuiert war, tauchte man das Töpfchen in ein vorgewärmtes Bad von 170°. Die Substanz schmolz unter Schwarzfärbung und heftiger Reaktion, wobei Teile der zersetzten Substanz emporgeschleudert wurden.

Jetzt wurde der Apparat tiefer in das Bad getaucht, derart, daß der Schliff fast ganz unter der Badoberfläche lag und die Badtemperatur auf 190° erhöht. Allmählich setzten sich im oberen Teil des Glaszylinders hellgelbe Krystalle an, desgleichen eine zweite Krystallschicht im unteren Teil des Zylinders. Nach 70 Minuten wurde unterbrochen und die beiden Krystallschichten isoliert. Die gelben Krystalle, die sich im oberen Teil angesetzt hatten, erwiesen sich nach Schmelzpunkt und Mischprobe (84°) als *Fluorenon*. Ausbeute 0,36 g = 79,3 Proc.

3,705 mg Subst.: 11,810 mg $CO_2$, 1,585 mg $H_2O$.

$C_{13}H_8O$ Ber. C 86,64 H 4,48 Gef. C 86,93 H 4,78.

Die Krystalle, die sich unterhalb des Fluorenons in dem Glaszylinder angesetzt hatten, waren nach Schmelzpunkt und Mischprobe (195°) *Di-o-nitrophenyl-disulfid*; deren Menge zur Analyse nicht ausreichte. Im Kolben blieb eine verkohlte schwarze Masse zurück.

b) In Xylol. Die Zersetzung in siedendem Xylol verlief analog. Der Äthankörper wurde in Xylol gelöst und im $CO_2$-Strom rückfließend eine Stunde lang gekocht. Neben harzigen, verkohlten Massen konnten *Fluorenon* und wenig *Di-o-nitrophenyl-disulfid* als Zersetzungsprodukte nachgewiesen werden, die durch Schmelzpunkt und Mischprobe identifiziert wurden.

Ein Gemisch von Graebeschem Kohlenwasserstoff und Di-o-nitrophenyl-disulfid lieferte unter den gleichen Bedingungen keine nachweisbare Menge von Fluorenon.

*Diphenylmercaptol des Fluorenons.*

10 g Fluorenon wurden nach einer Vorschrift von Ida Smedley[1]) in 9,9-Dichlorfluoren übergeführt und dann mit 10 g Thiophenol in 30 ccm Benzol im $CO_2$-Strom umgesetzt. Die Salzsäureentwicklung erfolgte bei etwa 20-stündigem Sieden der Lösung am Rückflußkühler (Feuchtigkeitsabschluß).

[1]) C. 1905, II, 1344.

Digitized by Google

Dann wurde das Benzol verjagt und der ölige Rückstand in heißem Alkohol gelöst. Aus der filtrierten Lösung schieden sich in der Kälte farblose Krystalle ab, die zur Analyse wiederholt aus Alkohol umkrystallisiert wurden. Schmelzp. 115°, farblose Schmelze, die bei etwa 220° tiefrot wird. Ausbeute 7 g.

0,1561 g Subst.: 0,4518 g $CO_2$, 0,0664 g $H_2O$. — 0,1526 g Subst.: 0,1860 g $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{25}H_{18}S_2$ | Ber. | C 78,48 | H 4,75 | S 16,78 |
| | Gef. | „ 78,94 | „ 4,76 | „ 16,74. |

*Di-o nitrophenylmercaptol des Fluorenons* (XX).

2 g 9-Chlor-9-o-nitrophenylmercapto-fluoren[1]) und 1 g o-Nitrophenylmercaptan wurden in 50 ccm Benzol gelöst und unter Feuchtigkeitsabschluß im $CO_2$-Strom rückfließend gekocht. Es trat lebhafte Salzsäureentwicklung ein, die nach etwa sieben Stunden beendet war. Hierauf wurde das Benzol im Vakuum verjagt und der Rückstand wiederholt aus Äther umkrystallisiert; man erhielt so gelbbraune Krystalle vom Schmelzp. 159—160°. Die gelbbraune Schmelze wird bei höherer Temperatur tiefrot. Das Mercaptol ist leicht löslich in Chloroform, schwer in kaltem Äther, Ausbeute 2 g.

0,1542 g Subst.: 0,3595 g $CO_2$, 0,0525 g $H_2O$. — 0,1583 g Subst.: 0,1526 g $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{25}H_{16}O_4N_2S_2$ | Ber. | C 63,52 | H 3,42 | S 13,58 |
| | Gef. | „ 63,59 | „ 3,81 | „ 13,24. |

*Thermische Zersetzung von 9,9-Di-o-nitrophenylmercapto-fluoren* (XX).

1 g Mercaptol wurde in das Töpfchen eines Riiberapparates gebracht und durch eine Volmer-Hochvakuumpumpe evakuiert. Bei laufender Pumpe wurde in einem Paraffinbade erwärmt. Die Substanz schmolz zusammen und verpuffte sehr heftig bei einer Badtemperatur von 200° unter Schwarzfärbung. Der Kolbeninhalt geriet ins Sieden, und im oberen Teil des Apparates setzte sich ein gelbes Öl an, welches strahlig erstarrte.

Nach dem Erkalten wurde das erstarrte gelbe Öl isoliert. Durch Umkrystallisieren aus Ligroin wurden gelbe Prismen von *Fluorenon* erhalten, die durch Schmelzpunkt (84°) und Mischprobe identifiziert wurden. Ausbeute 0,2 g.

[1]) Schönberg u. Mitarbeiter, B. 62, 1666 (1929); vgl. Anm. 1, S. 103.

Digitized by Google

0,1501 g Subst.: 0,4783 g $CO_2$, 0,0561 g $H_2O$.

$C_{13}H_8O$ Ber. C 86,64 H 4,48 Gef. C 86,91 H 4,2.

Aus dem verkohlten schwarzen Rückstand wurde zunächst durch Ligroin noch etwas Fluorenon herausgelöst. Die weitere Extraktion mit heißem Aceton lieferte beim Aufarbeiten wenig *Di-o-nitrophenyldisulfid.*

*Thermische Zersetzung von Di-o-nitrophenylmercapto-diphenylmethan* (XIX).

Man zersetzte 2 g des gepulverten Mercaptols in der beschriebenen Weise. Nach dem Schmelzen erfolgte bei einer Badtemperatur von 200° ein explosionsartiges Verpuffen der Schmelze unter Schwarzfärbung. Unter Aufsieden destillierte ein helles Öl in den oberen Teil des Apparates; es erstarrte in der Kälte und wurde, nach dem Erkalten im Vakuum, isoliert. Durch Umkrystallisieren aus Petroläther wurden farblose Krystalle erhalten, die sich durch Schmelzpunkt (48°) und Mischprobe als *Benzophenon* erwiesen. Ausbeute 0,4 g. Der Zersetzungsrückstand bildete eine verkohlte Masse, aus der durch Extraktion mit Petroläther weitere Mengen Benzophenon erhalten wurden.

Der in Petroläther unlösliche Rückstand wurde mit siedendem Aceton ausgezogen, filtriert und das Filtrat eingeengt. Auf diese Weise wurden wenig gelbbraune Krystalle erhalten, die zur Analyse wiederholt aus Aceton umkrystallisiert wurden. Durch Schmelzpunkt (195°) und Schmelzpunktmischprobe erwiesen sie sich als Di-o-nitrophenyldisulfid. Die Ausbeute betrug 45 mg analysenreine Substanz.

4,345 mg Subst.: 7,485 mg $CO_2$, 1,030 mg $H_2O$.

$C_{12}H_8O_4N_2S_2$ Ber. C 46,72 H 2,62 Gef. C 47,0 H 2,65.

*Thermische Zersetzung von Diphenylmercapto-diphenylenmethan.*

Die Substanz (3 g) schmolz unter den angegebenen Bedingungen in einem Säbelkolben im Vakuum (einer Wasserstrahlpumpe) erhitzt, ruhig und färbte sich langsam rot. Bei einer Badtemperatur von 240° destillierte bei einer Dampftemperatur von 184—186° ein gelbes Öl über, welches beim Erkalten in der Vorlage erstarrte. Als nichts mehr überging,

Digitized by Google

wurde unterbrochen. Das krystallisierte Destillat zeigte den scharfen Schmelzp. 59° und war reines *Diphenyldisulfid*, wie eine Schmelzpunktmischprobe bewies. Rohausbeute 1,5 g. Zur Reinigung wurde aus Alkohol umkrystallisiert.

Der Destillationsrückstand, ein rotes Öl, erstarrte ebenfalls beim Erkalten (1,5 g). Man löste ihn in 5 ccm Chloroform und versetzte nach dem Filtrieren mit 20 ccm Alkohol. Es schieden sich rote Krystalle ab, die zur Reinigung nochmals auf dieselbe Weise umgelöst wurden. Ausbeute 1,2 g, rote Krystalle von *Dibiphenylenäthylen*, die den Schmelzpunkt 187° zeigten. Die Mischschmelzprobe mit einem Präparat anderer Darstellung ergab keine Depression.

# Über die thermische Umlagerung von Thion-kohlensäureestern in Thiol-kohlensäureester. II. Über die Bildung von Disulfiden aus Phenolen;

von *Alexander Schönberg*, *L. v. Vargha* und *Werner Paul*.

**Über organische Schwefelverbindungen. XVIII.**

A. Schönberg und L. v. Vargha[1]) haben kürzlich gezeigt, daß Thion-kohlensäure-di-arylester (I) in der Hitze praktisch quantitativ in die ihnen entsprechenden Thiolester (II) übergehen; so z. B. der Phenylester, wenn man ihn 90 Min. auf 280° erwärmt.

$$\underset{\text{I}}{\text{Ar.O.}\overset{\overset{\text{S}}{\vdots}}{\text{C}}\text{.OAr}} \xrightarrow{\text{Wärme}} \underset{\text{II}}{\text{Ar.O.}\overset{\overset{\text{O}}{\vdots}}{\text{C}}\text{.SAr}} \qquad \text{(A)}$$

Wir haben diese Untersuchungen und zwar vorerst in der aromatischen Reihe fortgesetzt. Ihre Ergebnisse lassen sich in drei Regeln zusammenfassen.

1. Die Umlagerung der Thion-kohlensäure-arylester läßt sich immer durchführen, wenn es sich um offene Ester handelt

[1]) A. Schönberg u. L. v. Vargha, B. 63, 178 (1930).

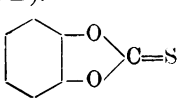
Digitized by Google

(vgl. I). Ist jedoch das C-Atom der C=S-Bindung Ringglied (vgl. z. B. III), so konnte eine Umlagerung niemals durchgeführt werden.

2. In allen Fällen entstand bei der Umlagerung aus einer höher schmelzenden Verbindung eine niedriger schmelzende.

3. Es wurde gefunden, daß dasjenige C-Atom, welches vor der Umlagerung unmittelbar an Sauerstoff haftet, nach der Umlagerung unmittelbar an Schwefel gebunden ist. Es findet also *nicht* eine weitergehende Umlagerung statt, derart, daß etwa aus einer p-Verbindung eine entsprechende o- oder m-Verbindung sich bildet.[1]) So erhält man z. B. aus dem Di-p-tolyl-thionkohlensäureester (I, Ar=p$CH_3C_6H_4$—) bei der Umlagerung den Ester IV und nicht das o- oder m-Isomere.

Um die Natur der Umlagerungsprodukte aus den Thionestern sicherzustellen, wurden erstere der alkalischen Verseifung unterworfen. Man erhielt so die ihnen entsprechenden Phenole (V) und Thiophenole (VI) in alkalischem Medium, aus welchem die Thio-phenole (nach Oxydation mit Perhydrol) als Disulfide (VII) zur Abscheidung gebracht wurden (Schema B).

III  IV $p\,CH_3.C_6H_4.O.\overset{\overset{O}{\cdot\cdot}}{C}.SC_6H_4CH_3\,p$,

$$Ar.O.\overset{\overset{O}{\cdot\cdot}}{C}.SAr \longrightarrow \underset{V}{Ar.OH} + \underset{VI}{ArSH} \xrightarrow{H_2O_2} \underset{VII}{Ar.S.SAr.} \quad (B)$$

Die durch Schema A und B wiedergegebenen Reaktionen ermöglichen eine direkte Überführung eines Phenols in das ihm entsprechende Disulfid, wodurch eine fühlbare, präparative Lücke ausgefüllt ist.[2])

[1]) Diese Regel sagt nichts Selbstverständliches aus, denn entgegengesetzte Beobachtungen sind wiederholt beschrieben worden. Vgl. die Umlagerung des Phenolcinnamyläthers zu o-(α-Phenyl-allyl)-phenol. [L. Claisen u. E. Tietze, B. 58, 275 (1925).]

[2]) Da in der Regel aromatische Disulfide unschwer in die ihnen entsprechenden Thiophenole usw. überführt werden können, so ist über den oben beschriebenen Weg eine Überführung von Phenolen in die ihnen entsprechenden Schwefelverbindungen möglich. Die in der

Digitized by Google

VIII $((p)CH_3(o)C_3H_7.C_6H_3.S—)_2$ IX $(o.C_6H_4.C_6H_4.S—)_2$.

Nach diesem Verfahren haben wir erstmalig das Dithymyl-disulfid (VIII) und das o-Di-biphenyldisulfid (IX) dargestellt. Präparative Bedeutung dürfte das neue Verfahren besonders für diejenigen Disulfide haben, deren entsprechende Sulfosäuren nicht oder schwierig zugänglich sind.

Es ist beabsichtigt, analoge Untersuchungen auch auf das Gebiet der Xanthogensäureester zu übertragen. Über das Verhalten dieser Ester in der Wärme liegen schon umfangreiche Veröffentlichungen vor, beispielsweise von Tschugaeff.[1]) Insbesondere sei in diesem Zusammenhang auch auf die Untersuchung von Karl Freudenberg und Anton Wolf verwiesen, denen die thermische Umlagerung des Diaceton-glucose-3-xanthogensäure-methylesters in Diaceton-glucosyl-dithiolkohlensäure-methylester gelang.[2])

Zum Schluß möchten wir noch auf zwei Beobachtungen hinweisen, welche wir im Zusammenhang mit den oben beschriebenen Versuchen gemacht haben:

Durch Einwirkung von gelbem Quecksilberoxyd auf die in Benzol gelösten Diaryl-thion-carbonate (I) ist es in einigen Fällen gelungen, diese in die entsprechenden Carbonate überzuführen (z. B. XI in X), was zum Zwecke des Konstitutionsbeweises gelegentlich von Nutzen ist.

XI $(C_6H_5O)_2C:S$ ⟶ X $(C_6H_5O)_2.C:O$.

Weiterhin möchten wir auf folgende Farbreaktion der aromatischen Disulfide hinweisen, welche uns zur Sicherung der Konstitution in mehreren Fällen von Vorteil war. Die aromatischen Disulfide geben (in Eisessiglösung) bei Zugabe von einigen Krystallen Natriumnitrit keine Farbreaktion. Wenn man aber die Eisessiglösung mit Zinkstaub und einigen Tropfen Salzsäure versetzt und auf diese Weise eine Reduktion (nötigenfalls in der Wärme) der Disulfide zu den ihnen entsprechenden Marcaptanen durchführt, so gibt die vom überflüssigen Zinkstaub befreite Lösung in der Kälte mit Natriumnitrit eine deutliche Farbreaktion (z. B. rotbraun bei VIII). Es tritt Bildung der farbigen Nitrosylmercaptide ein, was durch die Untersuchungen von Lecher[3]) und Rheinboldt[4]) sichergestellt ist.

---

Literatur beschriebene Methode der Einwirkung von $P_2S_5$ kommt als Darstellungsmethode von VI aus V nicht in Frage. Vgl. Wilh. Steinkopf in Houbens Methoden der organischen Chemie, 3. Aufl., 3. Bd., S. 1240. Vgl. auch Pischtschimuka, C. **1925**, 1668.

[1]) B. **32**, 3332 (1899). [2]) B. **60**, 232 (1927).

[3]) H. Lecher, B. **59**, 2597 (1926).

[4]) H. Rheinboldt, B. **60**, 184 (1927).

Digitized by Google

*Umlagerung von Thion-kohlensäure-p-di-tolylester in Thiol-kohlensäure-p-di-tolylester.*

Das Thioncarbonat wurde nach Hugo Eckenroth und Karl Kock[1]) dargestellt. Wir fanden den Schmelzp. bei 136° statt 132°.

2 g des Thionesters wurden im Kohlensäurestrom eine Stunde lang auf 300° (Badtemperatur) erhitzt. Das Bad wurde innerhalb 15 Minuten auf die angegebene Temperatur gebracht. Die gelbe Schmelze erstarrte in der Kälte; man krystallisierte aus heißem Alkohol (Tierkohle) um und erhielt so den Thiolester in farblosen Krystallen vom Schmelzp. 109°. Der Körper ist in heißem Alkohol leicht löslich.

4,025 mg Subst.: 10,315 mg $CO_2$, 2,015 mg $H_2O$. — 21,260 mg Subst.: 19,355 mg $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{15}H_{14}O_2S$ | Ber. | C 70,00 | H 5,46 | S 12,42 |
| | Gef. | „ 69,90 | „ 5,60 | „ 12,50. |

*Di-p-tolyldisulfid aus Thiol-kohlensäure-p-di-tolyl-ester.*

2 g (1 Mol) des Thiolesters wurden in 30 ccm heißem Alkohol gelöst und hierzu 4 Mol NaOH in wenig Wasser gegeben. Man erhitzte eine Stunde lang rückfließend auf dem Wasserbade. Vom Niederschlag, der sich gebildet hatte, wurde abfiltriert, das Filtrat zur Entfernung des Alkohols fast zur Trockne gebracht, der Rückstand, der p-Kresol und p-Thiokresol enthielt, wurde in wäßrigem Alkali aufgenommen und hierzu das Doppelte der berechneten Menge 30-proc. Perhydrols gegeben. Nach 24 Stunden filtrierte man den Niederschlag ab, wusch mit Wasser aus und krystallisierte aus Alkohol um. Schmelzp. 47°. Der Körper ergab mit einem Präparat anderer Darstellung[2]) keine Depression.

19,635 mg Subst.: 37,425 $BaSO_4$.

| | | | |
|---|---|---|---|
| $C_{14}H_{14}S_2$ | Ber. | S 26,05 | Gef. S 26,18. |

*Thion-kohlensäure-di-thymylester* (VIII).

Eckenroth und Kock[3]) haben diesen Körper durch Einwirkung von Thiophosgen auf Thymol, gelöst in Alkali, dargestellt und geben

[1]) B. 27, 3410 (1894). [2]) Märcker, A. 136, 88.
[3]) B. 27, 3411 (1894).

Digitized by Google

einen Schmelzp. von 110° an. Angaben der Ausbeute fehlen. Die Verbindung soll farblos sein.

Beim Nacharbeiten konnten wir diese Angaben nicht bestätigen. Wir erhielten nämlich, und zwar in sehr schlechter Ausbeute, das Dithymyl-thioncarbonat mit einem Schmelzp. von 85°, in Gestalt gelber Krystalle.

Es wurden zwei Methoden ausgearbeitet, nach denen das Dithymyl-thioncarbonat leicht erhältlich ist.

1. Man löste 15 g Thymol in wäßriger Natronlauge (4 g, 5-proc. Lösung) und versetzte allmählich mit einer Lösung von 11,5 g Thiophosgen in 90 ccm Chloroform unter Schütteln und Kühlen. Nachdem alles hinzugegeben war, isolierte man die Chloroformschicht, schüttelte sie mit Wasser gut durch, isolierte sie aufs neue und trocknete mit entwässertem Natriumsulfat. Hierauf wurde das Chloroform verjagt. Zurück blieb das Thion-kohlensäure-thymyl-esterchlorid, $(CH_3)_2 \cdot CH \cdot C_6H_3(CH_3) \cdot O \cdot C(S)Cl$, welches nun, wie folgt, mit einem zweiten Mol Thymol umgesetzt wurde.

Man löste 15 g Thymol in wäßrig-alkoholischer Natronlauge (4 g NaOH, 6 g Wasser, 50 ccm Alkohol) gab das Chlorid portionsweise unter Schütteln zu und erhitzte zur Vollendung der Reaktion noch 10 Minuten am Rückflußkühler auf dem siedenden Wasserbade. Hierauf wurde heiß filtriert; aus der eingeengten Mutterlauge schied sich der Thion-kohlensäure-di-thymylester in der Kälte ab. Zur Reinigung wurde mehrmals aus Alkohol (Tierkohle!) umkrystallisiert.

Schmelzp. 85°; gelbe Blättchen, leicht löslich in Tetrachlorkohlenstoff und Äther; in Benzol und Chloroform schon in der Kälte. Ausbeute 14,5 g.

3,950 mg Subst.: 10,680 mg $CO_2$, 2,760 mg $H_2O$. — 0,1580 g Subst.: 0,1095 g $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{21}H_{26}O_2S$ | Ber. | C 73,62 | H 7,60 | S 9,35 |
| | Gef. | „ 73,74 | „ 7,81 | „ 9,52. |

2. 25 g Thymol (2 Mol) wurden in 100 ccm Benzol gelöst, hierzu Thiophosgen (1 Mol) hinzugegeben, einige Minuten gekocht und hierauf mit 52 g Pyridin portionsweise versetzt. Man erhitzte eine Stunde rückfließend auf dem siedenden Wasserbade, filtrierte den gebildeten Niederschlag ab und entfernte aus dem Filtrat das Pyridin durch Ausschütteln

Digitized by Google

mit verdünnter Schwefelsäure. Benzolschicht isolieren, mit Wasser durchschütteln, trocknen und einengen.

Es krystallisierten 12 g Thion-kohlensäure-di-thymyl-ester aus. Schmelzp. 85°, identisch mit dem Produkt, das wie oben dargestellt wurde.

*Verseifung.* 4 g Substanz wurden in 100 ccm Alkohol gelöst und dazu das Doppelte der berechneten Menge $^n/_2$-Kalilauge gegeben. Nachdem nach mehrstündigem Kochen auf dem siedenden Wasserbade die Verseifung nur teilweise erfolgt zu sein schien, da noch erhebliche Mengen ungelöst waren, wurde nochmals dieselbe Menge $^n/_2$-KOH zugegeben. Während 14 Stunden kochte man am Rückflußkühler; nach dieser Zeit war die Lösung klar. Hierauf wurde der Alkohol verjagt, die zurückbleibende wäßrig-alkalische Lösung angesäuert und der Wasserdampfdestillation unterworfen. Das Destillat wurde mit Äther ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen wurde die ätherische Lösung im Vakuum eingeengt und der Rückstand, der nicht krystallisierte, destilliert. Bei 227° gingen 2,9 g *Thymol* über.

*Umlagerung von Thion-kohlensäure-di-thymylester in Thiol-kohlensäure-di-thymylester.*

3 g des Di-thymyl-thionkarbonats wurden in N-Atmosphäre eine Stunde lang auf 300° (Badtemperatur) im Paraffinbad erhitzt. Die Temperatur wurde innerhalb 40 Minuten auf 300° gebracht. Nach dem Erkalten blieb ein braunes, zähflüssiges Öl, das nach 36-stündigem Stehen bei Zimmertemperatur krystallin wurde.

Aus Alkohol mit wenig Tierkohle dreimal umkrystallisiert, resultierten gelblich-weiße Blättchen vom Schmelzp. 58° bis 59°. — Ausbeute nahezu quantitativ.

3,940 mg Subst.: 10,670 mg $CO_2$, 2,725 mg $H_2O$. — 0,1766 g Subst.: 0,1179 g $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{21}H_{26}O_2S$ | Ber. | C 73,62 | H 7,60 | S 9,35 |
| | Gef. | „ 73,85 | „ 7,74 | „ 9,17. |

*Di-thymyl-disulfid aus Thiol-kohlensäure-di-thymylester.*

5 g Thiolcarbonat wurden in 70 ccm heißem Alkohol gelöst und 2,3 g NaOH in 30 ccm Wasser zugegeben. Die Lösung wurde eine Stunde lang rückfließend auf dem Wasserbade gekocht, hierauf vom ausgeschiedenen $Na_2CO_3$ abfiltriert. Das Filtrat in der Kälte angesäuert und dann im Vakuum eingeengt.

Digitized by Google

Der Rückstand, der Thymol und Thiothymol enthielt, wurde in 30 ccm 10-proc. Natronlauge aufgenommen und bei Zimmertemperatur mit 2 ccm 30-proc. Perhydrol versetzt. Es fiel eine Emulsion aus, die beim Stehen krystallin wurde. Nach dem Filtrieren wurde mit Wasser ausgewaschen und aus Alkohol umkrystallisiert. Hellgelbe Blättchen. Schmelzp. 63°. Das Disulfid gab nach Reduktion eine rotbraune Farbreaktion mit $NO_2$.

4,210 mg Subst.: 11,220 mg $CO_2$, 3,010 mg $H_2O$. — 20,460 mg Subst.: 28,700 mg $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{29}H_{26}S_2$ | Ber. | C 72,65 | H 7,90 | S 19,41 |
| | Gef. | „ 72,68 | „ 7,99 | „ 19,27. |

*Thion-kohlensäure-di-o-biphenylester* (*I*, *Ar* = $o$-$C_6H_5$-$C_6H_4$—).

Man gab zu 50 g o-Oxybiphenyl[1]) (2 Mol) in 50 ccm Alkohol KOH (2 Mol) in 8 ccm Wasser. Hierzu wurde eine Lösung von Thiophosgen (1 Mol) in 35 ccm Benzol unter Kühlung mit Eiswasser gegeben. Die Lösung wurde nach 15 Minuten Stehen 10 Minuten rückfließend auf dem siedenden Wasserbade erhitzt und dann vom abgeschiedenen KCl abfiltriert. Nach dem Einengen und längerem Stehen wurde die zähflüssige Masse kristallin. Nach vorherigem Abpressen auf Ton wurde aus Alkohol umkrystallisiert; schwach gelbe gut ausgeprägte, fast farblose Krystalle vom Schmelzp. 106°. — Ausbeute 6,5 g.

0,1556 g Subst.: 0,4506 g $CO_2$, 0,0639 g $H_2O$. — 0,1496 g Subst.: 0,0908 g $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{25}H_{18}O_2S$ | Ber. | C 78,50 | H 4,74 | S 8,38 |
| | Gef. | „ 78,98 | „ 4,60 | „ 8,34. |

*Umlagerung.* 3 g (1 Mol) der Substanz wurden im $CO_2$-Strom innerhalb 10 Minuten im Paraffinbad auf 300° (Badtemperatur) gebracht, und bei dieser Temperatur 1 Stunde lang belassen. Nach Abkühlen und mehrtägigem Stehen in Eis-Kochsalzmischung trat immer noch keine Krystallisation ein, die auch aus verschiedenen Lösungsmitteln nicht gelang. Daher wurde die Substanz in heißem Alkohol gelöst und zu 4 Mol NaOH in wenig Wasser gegeben. Die Lösung wurde eine Stunde lang auf dem Wasserbade gekocht, vom abgeschiedenen $Na_2CO_3$ abfiltriert, angesäuert und dann im Vakuum eingeengt.

[1]) Bezogen von der Gesellschaft für Teerverwertung in Duisburg-Meiderich.



Digitized by Google

Der Rückstand, welcher *o-Oxy-biphenyl* und *o-Mercapto-biphenyl* enthielt, wurde in NaOH aufgenommen und mit dem 3fachen der Theorie an Perhydrol versetzt. Es fiel eine Emulsion aus, die beim Stehen in Eis-Kochsalzmischung krystallin wurde. Nach Filtrieren wurde mit Wasser ausgewaschen und das Disulfid IX aus Alkohol umkrystallisiert. Ausbeute 1 g. Farblose Nadeln Schmelzp. 116° (gelbe Schmelze). Unlöslich in wäßrigem Alkali. Sehr schwer löslich in siedendem Petroläther. Löslich in heißem Alkohol und Äther.

4,160 mg Subst.: 11,805 mg $CO_2$, 1,880 mg $H_2O$. — 20,210 mg Subst.: 26,490 mg $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{24}H_{18}S_2$ | Ber. | C 77,78 | H 4,86 | S 17,32 |
| | Gef. | ,, 77,40 | ,, 5,06 | ,, 17,94. |

*Umsetzung von Thion-Kohlensäure-di-phenylester mit gelbem Quecksilberoxyd.*

2,8 g des Thioncarbonats in 30 ccm Benzol wurden mit gelbem HgO so lange gekocht, bis eine neue Menge HgO nicht mehr zur Bildung von HgS führte, was mehrere Tage in Anspruch nahm. Hierauf wurde heiß abfiltriert, das Benzol verjagt und der Rückstand aus Alkohol umkrystallisiert. So wurde der Kohlensäure-di-phenylester vom Schmelzpunkt 78° erhalten (Mischprobe mit einem Produkt anderer Darstellung[1]) zeigte keine Depression).

[1]) Bischoff u. von Hedenström, B. **35**, 3434 (1902).

(Abgeschlossen am 18. Oktober 1930.)

Digitized by Google

# Konstitution und Konfiguration der Apiose. Über Zucker mit verzweigter Kohlenstoffkette II[1]);

von *Otto Th. Schmidt.*

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Heidelberg.]

(Eingelaufen am 11. August 1930.)

Die bei der Aufklärung der Hamamelose[1]) gewonnenen Erfahrungen ließen es wünschenswert erscheinen, den Konstitutionsbeweis für die Apiose, den ersten natürlichen Zucker, bei welchem eine Verzweigung der Kohlenstoffkette angenommen worden war, nachzuprüfen und zu ergänzen. Nach den Arbeiten E. Vongerichtens[2]) ist Apiose — im Apiin der Petersilie vorkommend — eine verzweigte Aldo-Pentose der Konstitution $(HOH_2C)_2C(OH)\cdot CHOH\cdot CHO$.

Sie gibt ein Phenyl-[3]) und ein p-Br-phenyl-osazon[4]), beide optisch inaktiv, und ein Benzyl-phenyl-hydrazon.[5]) Die Einwirkung von Brom führt zur Apionsäure[6]), einer Tetraoxymonocarbonsäure mit 5 Kohlenstoffatomen, weitere Oxydation (mit Salpetersäure) zu einer Säure, für welche die Konstitution einer Oxymethyl-weinsäure wahrscheinlich gemacht worden ist.[7])

Am wichtigsten für den Konstitutionsbeweis ist die Reduktion der Apionsäure mit konz. Jodwasserstoffsäure[8]); sie liefert eine Fettsäure mit 5 Kohlenstoffatomen. Vongerichten hat sie als Isovaleriansäure angesprochen, aber die Identifizierung dieser Säure ist nicht hinreichend beweiskräftig durchgeführt worden.

Von den 4 isomeren Valeriansäuren ließ Vongerichten die Trimethylessigsäure außer Betracht wegen ihres Geruchs nach Essigsäure, nicht nach Baldrian.[9]) Methyl-äthyl-essigsäure sollte nicht in Frage kommen, weil ihr Bariumsalz gummiartig („eine für diese Säure charakteristische Eigenschaft") sein soll, während das Ba-Salz der durch Reduktion erhaltenen Fettsäure schön krystallisierte.[10]) Aber es hätte

[1]) Mitteilung I: A. **476**, 250 (1929).

[2]) B. **9**, 1123 (1875); **33**, 2004 (1900); A. **318**, 124 (1901); **321**, 71 (1902); E. Vongerichten u. Fr. Müller, B. **39**, 235 (1906).

[3]) A. **318**, 129 (1901). [4]) A. **318**, 129 (1901).

[5]) B. **39**, 236 (1906). [6]) A. **321**, 78 (1902).

[7]) B. **39**, 235 (1906). [8]) A. **321**, 80 (1902).

[9]) A. **321**, 81 (1902). [10]) A. **321**, 82 (1902).



Digitized by Google

dieser Argumente gegen die beiden Säuren nicht bedurft. Sie konnten schon deshalb aus der Diskussion ausgeschaltet werden, weil Osazone der Apiose bekannt waren, so daß eine Verzweigung der Kette in Nachbarschaft der Aldehydgruppe nicht in Frage kam.

Es blieb also nur noch zu entscheiden zwischen n-Valeriansäure und Isovaleriansäure (Isopropyl-essigsäure). Der verschiedene Krystallwassergehalt und das verschiedene mikroskopische Aussehen der Ca-Salze dieser beiden Säuren sind von Vongerichten als einzige Unterscheidungsmerkmale herangezogen worden. Mit ihrer Hilfe ist die entstandene Fettsäure als Isovaleriansäure identifiziert worden. Dabei sind die Analysenzahlen für den Wassergehalt vom theoretischen Wert ziemlich weit entfernt (14,33 und 16,55 Proc. statt 18,24 Proc.)[1]) und die zu unterscheidenden Krystalle sind nicht krystallographisch untersucht worden. Es sprach also somit nur eine gewisse Wahrscheinlichkeit für die Isovaleriansäure und es erschien notwendig und wertvoll die nicht völlig geklärte Frage nach der Konstitution der Apiose durch einen exakten Beweis zu entscheiden.

Im wesentlichen brachte nun die Neubearbeitung der Apiose eine Bestätigung der Ergebnisse der früheren Autoren. Besonders zeigte sich — das sei vorweg gesagt —, daß die von Vongerichten angenommene Konstitution tatsächlich richtig ist. Darüber hinaus wurde noch die Konfiguration des Zuckers festgelegt.

In zwei Punkten mußten die früheren Versuche ergänzt werden: Es mußte erstens die Einheitlichkeit der Apionsäure bzw. ihres Kalksalzes, das zur Reduktion gelangte, sichergestellt werden. Zweitens mußte das Reduktionsprodukt, die Fettsäure exakt identifiziert werden.

Apiose und Apionsäure krystallisieren nicht, das Kalksalz der Säure war bisher nur gallertig erhalten worden. Zur Erreichung des ersten Zieles wurde die Apiose über ihr Benzylphenylhydrazon gereinigt. Zur Identifizierung der Fettsäure wurde, wie bei der Aufklärung der Hamamelose[2]) die Umwandlung in einen p-Halogen-phenacyl-ester[3]) herangezogen.

[1]) A. **321**, 82 (1902). [2]) Vgl. Anm. 1.

[3]) W. Lee Judefind und E. Emmed Reid, Am. Soc. **42**, I, 1043 (1920).

Digitized by Google

Es ist bemerkenswert, daß Apiin (es wurde aus Petersilienkraut gewonnen) nicht farblos ist, wie Vongerichten und auch A. G. Perkin[1]) angeben, sondern hellgelb. Das ist verständlich, da es das Apiosido-glucosid des Flavons Apigenin ist.

Bei der Überführung des Zuckers in Apionsäure wurden die besten Ergebnisse erzielt durch Anwendung der von W. F. Goebel[2]) für präparative Zwecke abgeänderten Methode von R. Willstätter und G. Schudel[3]), nämlich die Oxydation mit Jod und Bariumhydroxyd. Die Ausbeute an apionsaurem Kalk ist fast quantitativ. Dieses Salz, das bisher nur als gallertig beschrieben worden ist[4]), konnte schön krystallisiert erhalten werden. Es wurde zur Reduktion mit konz. Jodwasserstoffsäure verwendet.

Die bei der Reduktion erhaltene Fettsäure lieferte mit $\omega$-p-Dibrom-acetophenon umgesetzt einen Ester, der wie der p-Br-phenacylester der synthetischen Isopropylessigsäure in langen, dünnen, seideglänzenden Prismen krystallisierte (aus Petroläther oder 63-proc. Alkohol), wie dieser bei 68° schmolz[5]) und mit ihm keine Schmelzpunktserniedrigung zeigte. Mit dem entsprechenden Ester der n-Valeriansäure dagegen ergab sich ein Mischschmelzpunkt von 55—57°. Die Konstitution der Apionsäure entspricht also derjenigen der Isopropylessigsäure und die Apioseformel Vongerichtens ist damit sichergestellt.

Die Ermittlung der *Konfiguration* der Apiose ist dadurch erleichtert, daß dieser Zucker (wenigstens in seiner Aldehydform) nur ein asymmetrisches Kohlenstoffatom enthält. Die Apionsäure trägt das optisch aktive C-Atom in direkter Nachbarschaft zur Carboxylgruppe (wie Milchsäure), so daß die Veränderungen dieser Gruppe und die daraus sich ergebenden Drehungsänderungen einen Schluß auf die Konfiguration des asymmetrischen Kohlenstoffatoms zulassen.

Man vergleicht die molekularen Drehungsvermögen [M] von freier Säure, von einem Salz und vom Amid oder Phenylhydrazid der Säure

[1]) Soc. **71**, 806 (1897).
[2]) Journ. biol. chemistry **72**, 809 (1927). [3]) B. **51**, 780 (1918).
[4]) A. **321**, 78 (1902). [5]) Am. soc. **42**, 1050 (1920).



Digitized by Google

miteinander. Verschiebt sich die Drehung von der Säure zum Salz und zum Amid (Phenylhydrazid) im positiven Sinn, so gehört die Säure der d-Reihe an und entsprechend umgekehrt. Diese empirische Regel geht auf Untersuchungen von C. S. Hudson[1]) (für freie Säure → Amid, Phenylhydrazid) und von P. A. Levene[2]) (für freie Säure → Salze) zurück und ist an zahlreichen Mono- und Poly-oxysäuren erprobt worden. In der von K. Freudenberg[3]) vorgeschlagenen Fassung einer Verschiebungsregel hat sie neuerdings durch die Arbeiten von W. Kuhn[4]) eine wichtige Stütze erhalten. Es geht unter anderem aus den Kuhnschen Ableitungen hervor, daß z. B. die Regel von Hudson anwendbar ist, wenn der Rest R einer α-Oxysäure vom Typus R-CHOH-COOH gar nicht oder nur sehr schwach im Ultraviolett absorbiert (H, Alkyl, CHOH usw.), daß sie dagegen nicht anzuwenden ist, wenn der Rest R im nahen Ultraviolett stark absorbiert (Phenylgruppe[5]).

| | Freie Säure | Na-Salz | Phenylhydrazid |
|---|---|---|---|
| d(-)Milchsäure[5]) . . | −2,25 bis −3,6 | +12,2[6]) | +19,6 (Amid) |
| d(-)Hexahydro-mandelsäure[5]) . | −42 | +13,1[7]) | +133,9 |
| d-Gluconsäure[8]) . . | 0,0 | +25,7 | + 51,5 |
| Apionsäure* . . . . | −33,2[9]) | − 2,45 | + 76,8 |

* Licht: Hg grün.

[1]) Am. soc. **31**, 66 (1909); C. S. Hudson u. J. K. Dale, Am. soc. **37**, 1264 (1915); C. S. Hudson, Am. soc. **38**, 1566 (1916); C. S. Hudson u. R. Sayre, Am. soc. **38**, 1867 (1916); C. S. Hudson, Am. soc. **39**, 462 (1917); **40**, 813 (1918); C. S. Hudson u. S. Komatsu, Am. soc. **41**, 1141 (1919).

[2]) Journ. biol. chem. **23**, 145 (1915); P. A. Levene u. G. M. Meyer, Journ. biol. chem. **26**, 355 (1916); **31**, 623 (1917); P. A. Levene, Journ. biol. chem. **48**, 197 (1921); Biochem. Z. **124**, 38 (1921); Journ. biol. chem. **59**, 123 (1924); P. A. Levene, T. Mori u. L. A. Mikeska, Journ. biol. chem. **75**, 337 (1927).

[3]) K. Freudenberg, F. Brauns u. H. Siegel, B. **56**, 193 (1923); K. Freudenberg u. L. Markert, B. **60**, 2449 (1927).

[4]) Z. B. Transact. of the Faraday soc. Nr. 109, Bd. **26**, 293 (1930), bes. Seite 306.

[5]) Über das unterschiedliche Verhalten von Mandelsäure und Hexahydro-mandelsäure siehe: K. Freudenberg, F. Brauns und H. Siegel, B. **56**, 193 (1923).

[6]) $^n/_1$-Lösung; T. Purdie u. J. W. Walker, Soc. **67**, 630 (1895).

[7]) $NH_4$-Salz; Ch. E. Wood u. M. A. Comley, Soc. **125**, 2640 (1914).

[8]) P. A. Levene, Journ. biol. Chem. **59**, 126 (1924).

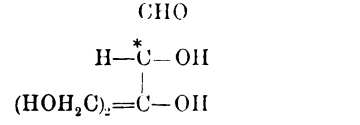
[9]) Anfangswert (Näheres im Versuchsteil).

Digitized by Google

Im Falle der Apionsäure wird man also aus der Drehung der Säure und ihrer Derivate zu Schlüssen auf die Konfiguration berechtigt sein.

In der Tabelle Seite 118 sind die molekularen Drehungsvermögen ($[M]_D$) von Apionsäure, deren K-Salz und Phenylhydrazid in wäßriger Lösung gegenübergestellt den entsprechenden Werten einiger anderer α-Oxysäuren, deren Zugehörigkeit zur d-Reihe feststeht.

Die Tabelle läßt erkennen, daß auch Apionsäure der d-Reihe der α-Oxysäuren angehören muß, daß sie also dieselbe Konfiguration besitzen muß wie d(-)Milchsäure. Damit ist auch die Konfiguration der Apiose selbst festgelegt:



Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft danke ich ergebenst für Stipendium und Mittel zur Durchführung dieser Untersuchung. Herrn Prof. K. Freudenberg danke ich aufrichtig für das meiner Arbeit entgegengebrachte Interesse.

## Beschreibung der Versuche.

### Das Ausgangsmaterial.

Aus 4 Zentner frischem Petersilienkraut wurden nach den Angaben Vongerichtens[1]) 500 g Apiin (gereinigt) gewonnen. Das Präparat bestand aus hellgelben Kryställchen (zugespitzte Prismen), deren Schmelzpunkt bei verschiedenen Darstellungen zwischen 225 und 234° lag. In Wasser und Alkohol ist Apiin in der Kälte sehr schwer löslich; während in der Hitze die gallertige Form des Apiins beträchtlich löslich ist, bleibt die krystallisierte Form schwer löslich in jedem der beiden Lösungsmittel, löst sich leichter dagegen in kochendem 70-proc. Alkohol. Pyridin löst Apiin schon kalt ziemlich leicht. Trockener Äther bringt es aus der Pyridinlösung wieder krystallin zur Abscheidung. Der Methoxylgehalt des Präparates betrug 1 Proc. (4,450 mg getr. Substanz ergaben 0,360 mg AgJ); das läßt darauf schließen, daß etwa $^1/_5$ des Präparates aus Oxy-apiin-methyläther[2]) bestand, dessen Methoxylgehalt 5 Proc. beträgt.

Die durch Hydrolyse des Apiins mit verdünnter Schwefel-

[1]) B. 9, 1123 (1876); 63, 2338 (1900). [2]) B. 39, 236 (1906).

Digitized by Google

säure[1]) erhaltene, durch mehrmaliges Umlösen aus Alkohol gereinigte Apiose wurde zur Entfernung der Glucose, die bei der Hydrolyse teilweise mit abgespalten wird, mit frischer Hefe behandelt. Es ergab sich ein durchschnittlicher Gehalt von 10 Proc. Glucose.

So lieferten[2]) z. B. 8,5 g Apiosesirup, aus 30 g Apiin gewonnen, bei 30° in 16 Stunden 201 ccm $CO_2$ (17° und 745 mm); das entspricht 0,83 g Glucose.[3])

Die Lösung wurde über Talk abgesaugt, im Vakuum eingeengt und in absolutem Alkohol aufgenommen. Nach Abfiltrieren von einer leichten Trübung wurde die alkoholische Lösung, die nun etwa 7,5 g ($^1/_{20}$ Mol) Apiose [150] enthielt, auf 40 ccm eingeengt und in der Kälte mit 8 g asymmetrischem Benzylphenylhydrazin [198] ($^1/_{25}$ Mol) in 16 ccm absolutem Alkohol versetzt. Schon vor Ablauf einer Stunde begann die Krystallisation. Nach 12 Stunden wurden 10,5 g Apiosebenzylphenylhydrazon [330] vom Schmelzp. 136° gesammelt. Auf das Hydrazin bezogen entspricht die Ausbeute 77 Proc. d. Th. Nach dem Umkrystallisieren aus Chloroform stieg der Schmelzp. auf 137—138° und änderte sich nicht mehr bei weiterem Umkrystallisieren aus Benzol oder Essigester (der sich am besten zum Umkrystallisieren dieses Hydrazons eignet).

Die Substanz ist in Pyridin schon kalt, in abs. Alkohol heiß leicht löslich; schwerer löst sie sich in Chloroform und Essigester, noch schwerer in Benzol; in abs. Äther, Ligroin und Tetrachlorkohlenstoff ist sie auch heiß sehr schwer löslich. Es ist bemerkenswert, daß das Hydrazon sich aus Benzol und aus $CCl_4$ unter Umständen gallertig abscheidet. Die Substanz ist methoxylfrei.

6,275 mg Substanz ergaben 0,461 ccm N (760 mm, 16°).

$C_{18}H_{22}O_4N_2$ (330,2) Ber. N 8,48 Gef. N 8,68.

$[\alpha]_{5\,7\,9}^{2\,5} = -78{,}5°$ (Pyridin; $c = 4{,}5875$);
$[\alpha]_{5\,4\,6}^{2\,0} = -94{,}0°$ (Pyridin; $c = 5{,}020$).

Die Drehung war nach 48 Stunden unverändert.

[1]) A. **321**, 74 (1902).

[2]) Versuchsanordnung nach Harden, Thomson und Young, vgl. P. Rona, Praktikum d. physiol. Chemie, erster Teil, Fermentmethoden, Berlin 1926, S. 127, Fig. 58.

[3]) Zur Ausrechnung vgl. Otto Th. Schmidt, A. **479**, 10 (1930), Fußnote.

Digitized by Google

Zur Spaltung wurden 6,6 g Hydrazon in einem weithalsigen 150 ccm-Rundkolben mit 62 ccm 75-proc. Alkohol und 7 ccm frisch destillierter Formaldehydlösung versetzt und zunächst auf dem Wasserbad eingeengt, bis das Volumen etwa 30 ccm betrug und die Flüssigkeit nur noch schwach siedete. Darauf wurde das Gemisch 6 Stunden unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Formaldehyd-benzylphenylhydrazon durch mehrmaliges Ausäthern entfernt und die wäßrige Lösung zur Beseitigung des überschüssigen Formaldehyds mehrmals im Vakuum, dann auf dem Wasserbad unter jeweiligem Zusatz frischen Wassers zum dicken Sirup eingeengt. Der schließlich erhaltene hellgelbe, klare Sirup wurde im Vakuumexsiccator bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Ausbeute: 2,48 g statt 3 g.

Spez. Drehung: 2,4812 g zu 25 ccm in Wasser gelöst, 1 dcm-Rohr: $\alpha = +0{,}55^0$;

$$[\alpha]_D^{15} = +5{,}6^0 \text{ (nach Vongerichten: } -3{,}8^0).$$

Apiosepräparate, welche nicht zuvor durch Gärung von Glucose befreit waren, lieferten dasselbe Benzylphenylhydrazon vom Schmelzpunkt 137—138°; dieses zeigte dann auch nach der Spaltung mit Formaldehyd keine Gärung mehr mit Hefe.

### *Apionsaures Calcium.*

7 g Apiose-sirup, in 30 ccm Wasser gelöst, wurde nach der Vorschrift von W. F. Goebel mit 625 ccm Jod-Jodbariumlösung (3,81 Proc. Jod und 7,5 Proc. $BaJ_2$ enthaltend) und 930 ccm 0,4-n-Barytlösung oxydiert. Die resultierende Apionsäurelösung wurde 45 Minuten mit überschüssigem frischgefälltem Calciumcarbonat gekocht; sie scheint ein besonders festes Lacton zu bilden. Nach Beseitigung des Carbonatüberschusses, Einengen und Fällen mit Alkohol wurden 7 g (getrocknet) gallertiges Kalksalz gewonnen. Das rohe Salz wurde in 150 ccm Wasser heiß gelöst, mit Tierkohle behandelt und filtriert. Bei langsamer Abkühlung entstand im Filtrat reichliche Abscheidung schön ausgebildeter derber Krystalle, deren Aussehen Rohrzuckerkrystallen ähnlich ist. Durch mehrmaliges Einengen der Mutterlaugen wurden insgesamt 5,8 g einheitlich krystallisiertes Kalksalz gewonnen.

Digitized by Google

Dieses ist in Wasser auch heiß wesentlich schwerer löslich als die amorphe Form, in die es sich zurückverwandeln läßt, wenn man eine übersättigte Lösung mit Alkohol fällt. Das krystallisierte Salz enthält 2 Moleküle Krystallwasser, die erst im Vakuum über siedendem Xylol abgegeben werden.

15,650 mg Subst. verloren 1,30 mg Wasser. 8,170 mg, 8,090 mg, 9,190 mg lufttrockne Subst. ergaben 2,750 mg, 2,730 mg, 3,090 mg $CaSO_4$.

$C_{10}H_{18}O_{12}Ca.2H_2O$ (406,2) Ber. $2H_2O$ 8,87 Ca 9,86,
Gef. „ 8,31 „ 9,90, 9,93, 9,89.

Auch das Strontiumsalz[1]) der Apionsäure krystallisiert bei langsamer Abkühlung der wäßrigen Lösung sehr schön, wird aber durch Fällen der konzentrierten Lösung mit Alkohol gallertig abgeschieden.

## Reduktion der Apionsäure.

Die Reduktion von 4,9 g krystallisiertem apionsaurem Calcium [406] mit 42 ccm Jodwasserstoffsäure (D. 1,9) und 1,2 g Phosphor und Aufarbeitung des Versuches wurde in derselben Weise ausgeführt, wie sie bei der Reduktion der Hexonsäure der Hamamelose[2]) beschrieben worden ist. Die entstandene und gereinigte Fettsäure verbrauchte 1,10 ccm n-KOH zur Neutralisation; daraus errechnet sich eine Ausbeute von 4,5 Proc. d. Th.

Zur Veresterung wurde das Kaliumsalz der Fettsäure in 3 ccm Wasser mit 0,27 g ($^9/_{10}$ der berechneten Menge) $\omega$-p-Dibrom-acetophenon [278] in 6 ccm 95-proc. Alkohol versetzt und 1 Stunde unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Erkalten schieden sich farblose derbe Nadeln ab, die bei 59° schmolzen. Nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Petroläther wurden dünne Prismen erhalten, deren Schmelzpunkt bei 68° lag und sich bei weiterem Umkrystallisieren nicht mehr änderte.

Mischschmelzpunkt mit dem Ester von Isopropylessigsäure 67,5°; von n-Valeriansäure[3]) 55—58°.

---

[1]) A. **321**, 79 (1902). [2]) A. **476**, 270 (1929).

[3]) Der Ester wurde aus n-Valeriansäure (Merck) dargestellt, die zuvor rektifiziert worden war. Er schmolz, aus 63-proc. Alkohol und Petroläther umkrystallisiert scharf bei 74° (unkorr.). Aus 63-proc. Alkohol krystallisiert er in perlmutterglänzenden Blättchen. Es wurde auch n-Valeriansäure aus Lävulinsäure durch Reduktion mit Na-

Digitized by Google

3,960 mg, 2,585 mg Subst. ergaben 1,665 mg, 1,185 mg $H_2O$ und 7,582 mg, 4,955 mg $CO_2$.

| | | | |
|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{15}O_3Br$ | Ber. | C 52,17 | H 5,05 |
| | Gef. | „ 52,22, 52,28 | „ 4,71, 5,13. |

Zwei andere Reduktionsversuche führten zu demselben Ester, hatten aber eine kleinere Ausbeute an Fettsäure.

## Konfigurationsbestimmung.

1,2 g apionsaures Ca (kryst.) wurden heiß mit Oxalsäure genau zerlegt. Die freie Säure wurde nach Beseitigung des Ca-Oxalats im Vakuum eingeengt und zu 10 ccm in Wasser gelöst. 1 ccm verbrauchte in der Hitze 5,74 ccm $^n/_{10}$-NaOH (Phenolphtalein). 6 ccm der Säurelösung, entsprechend 3,444 Millimol, wurden mit 3,444 ccm n-KOH versetzt und auf 10 ccm aufgefüllt. Nach einer Stunde färbte diese Lösung (Lösung 1) Phenolphtalein nicht mehr.

Kaliumsalz 1: $\alpha = -0{,}14^0$; $c = 7{,}03$; 1 dcm-Rohr; $[\alpha]^{25}_{546} = -2^0$.

Es wurde ein zweiter Wert für die Drehung des Salzes ermittelt, wobei die Lösung einen Überschuß an KOH enthielt. 3 ccm der Lösung 1 wurden mit 0,5 ccm n-KOH versetzt und auf 5 ccm aufgefüllt.

Kaliumsalz 2: $\alpha = -0{,}05^0$; $c = 4{,}218$; 1 dcm-Rohr; $[\alpha]^{25}_{546} = -1{,}2^0$.

$$[M]^{25}_{546} = -\frac{1{,}2 \cdot 204{,}1}{100} = -2{,}45^0.$$

Von Lösung 1 wurden 5 ccm herausgenommen, auf 0° gekühlt, mit 1,8 (statt 1,722) ccm ebenfalls gekühlter n-HCl versetzt, auf 10 ccm aufgefüllt und sofort polarisiert.

Freie Säure: $\alpha = -0{,}57^0$; $c = 2{,}86$; 1 dcm-Rohr; $[\alpha]^{25}_{546} = -20^0$.

$$[M]^{10}_{546} = -\frac{20.166}{100} = -33{,}2^0.$$

Nach Einstellung des Gleichgewichtes zwischen Säure und Lacton betrug die Drehung (Enddrehung): $\alpha = -0{,}99^0$; $[\alpha]^{25}_{546} = -34{,}6^0$.

0,1967 g Phenylhydrazid der Apionsäure, zweimal aus Essigester umkrystallisiert, Schmelzp. 127°, wurden in Wasser zu 5 ccm gelöst.

Phenylhydrazid: $\alpha = +1{,}18$; $c = 3{,}934$; 1 dcm-Rohr; $[\alpha]^{25}_{546} = +30^0$;

$$[M]^{25}_{546} = +\frac{30.256{,}1}{100} = +76{,}8^0.$$

---

Amalgam [R. Fittig (L. Wolff), A. 208, 110 (1881)] hergestellt. Bei der Umsetzung mit $\omega$-p-Dibrom-acetophenon lieferte sie denselber Ester vom Schmelzp. 74°.

2,800 mg Subst. ergaben 1,360 mg $H_2O$ und 5,375 mg $CO_2$.

$C_{13}H_{15}O_3Br$ Ber. C 52,17 H 5,05 Gef. C 52,35 H 5,44.

Nach der in der Anm. 5, S. 117 zitierten Angabe soll der Ester bei 63,5° schmelzen.

Digitized by Google

# Über eine künstliche Koniferenharzsäure der Isosylvinsäure-Gruppe;

von *Ossian Aschan.*

[Aus dem chemischen Laboratorium der Universität Helsingfors.]

(Eingegangen am 5. September 1930.)

Zu dem von mir vorgeschlagenen System[1]) für die Pinus-Harzsäuren und ihre Isomeren gehören unter die Gruppe C II die sog. „Isosylvinsäuren" $C_{20}H_{30}O_2$, deren Existenz vorausgesehen wurde. Wir behandeln jetzt den ersten Vertreter dieser Unterabteilung des Systems, zu der solche isomere Verbindungen gehören, die durch *chemische* Einwirkung aus den in der Natur vorkommenden und anderen Harzsäuren entstehen, nicht aber diejenigen, die durch thermische Einwirkung aus jenen hervorgehen. Die hier zu beschreibende Säure, die *Pin-isosylvinsäure*, erhält man aus der von mir eingehend untersuchten Pinabietinsäure[2]), die ihrerseits, wie früher angegeben, aus dem technischen „Tallöl", dem Produkt der sauren Fällung von roher Sulfatzellstoffablauge (Schwarzlauge) gewonnen wird. Die Anwendung der Pinabietinsäure als Ausgangsmaterial für die vorliegende eingehendere Untersuchung lag nahe, weil sie sich mit der gewöhnlichen von Paul Levy[3]) in amerikanischen Kolophonium entdeckten und gereinigten Abietinsäure als stereoisomer[4]) gezeigt hat und leicht zugänglich ist. Außerdem war diese Harzsäure die einzige, für welche eine wahrscheinliche Strukturformel (I), und zwar in unserem Laboratorium von Virtanen[5]) aufgestellt worden ist.

[1]) Ch. Z. **1924**, 149; ausführlicher bei Aschan, Naphtenverbindungen, Terpene und Campherarten, S. 255 ff. (Verlag bei W. de Gruyter, Berlin-Leipzig).

[2]) Vgl. A. **424**, 117 u. 133; Virtanen, ebenda **424**, 193 (1921).

[3]) Z. Ang. **18**, 1739 (1905); Z. a. Ch. **81**, 147 (1913).

[4]) Aschan, B. **55**, 2944 (1922); Aschan und Levy, B. **60**, 1923 (1927).

[5]) Virtanen, Dissertation (Helsingfors), A. **424**, 150 (1921).

Digitized by Google

Bezüglich des Ringkernes zeigte er, daß Pinabietinsäure beim Destillieren mit Schwefel (nach Vesterberg) Reten (VII) liefert und ferner, daß sie in ätherischer bzw. Eisessiglösung bei der katalytischen Hydrierung, nur zwei Atome Wasserstoff aufnimmt; letzteres Ergebnis wurde später von mir[1]) sowohl für Pinabietinsäure wie auch für die strukturidentische Abietinsäure (Levy) bestätigt. Diese Feststellung zeigte die Nichtidentität mit der von Ruzicka und Meyer[2]) aus amerikanischem Kolophonium durch Destillation im Hochvakuum gewonnenen „Abietinsäure". Schon aus dem Hydrierungsversuchen ging hervor, daß Pinabietinsäure (Abietinsäure von Levy) trotz der Aufnahme von 2 Molen Bromwasserstoff nur *eine* Doppelbindung enthielt; eine sich leicht aufspaltende alicyclische Ringbindung (Trimethylenring) wäre außerdem vorhanden. Die Pinabietinsäure spaltete ferner das Carboxyl ziemlich leicht ab, woraus als wahrscheinlich hervorging, daß dieses an einem olefinischen C-Atom haftet. Und als Virtanen schließlich fand, daß der dabei entstehende Kohlenwasserstoff *Pinabietin* $C_{19}H_{28}$, aromatischen Charakter aufwies, so verlegte er das Carboxyl, die Doppelbindung und den Trimethylenring[3]) in einen gemeinsamen Sechsring, und zwar in denselben, der in dem Retenkern die Isopropylgruppe enthält. Betreffs der Einzelheiten sei auf die Abhandlung Virtanens[4]) hingewiesen.

Als Rohmaterial für die vorliegende Arbeit wurde das Dihydrobromid der Pinabietinsäure[5]) (II) angewandt. Beim Kochen mit der berechneten Menge alkoholischen Kalis entstand nun eine mit der Pinabietinsäure isomere Carbonsäure $C_{20}H_{30}O_2$, die erste künstlich dargestellte Harzsäure der Isosylvinsäuregruppe, *die Pinisosylvinsäure* (III). Die nähere Untersuchung führte zur Bestätigung der Auffassung Virtanens über die Stellung des Carboxyls, der alicyclischen Ringbindung, sowie der Doppelbindung in dem die Isopropylgruppe tragenden „äußeren" Sechsring des hydrierten Phenanthrenkerns.

Die neue Säure schmilzt um 100° tiefer als Pinabietinsäure (bei 82°, diese bei 182—183°). Ihr Dihydroderivat

---

[1]) Naphtenverbindungen usw. S. 288, 306 (1929).

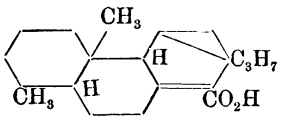
[2]) Helvet. chim. Acta **6**, 1077 (1923).

[3]) Statt dieses Ringes könnte auch ein Tetramethylenring vorhanden sein.

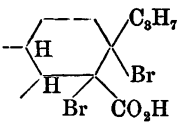
[4]) A. **424**, 150 (1921),

[5]) Johanssen, Vet.-Akad. Arkiv f. Kemi usw. **6**, 19 (1917); Virtanen, A. **424**, 193 (1921); Aschan, Acta der Sv. Tekn. Vet.-Akad., Helsingfors, Bd. I—III, S. 395 (1926).

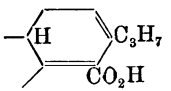
Digitized by Google



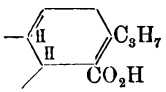

I



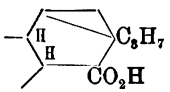

II



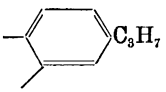

III



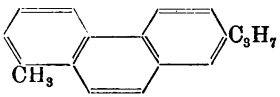

IV




V




VI




VII

ist nicht identisch mit der früher von Virtanen und später von mir in Lösung durch katalytische Hydrierung erhaltenen Dihydro-pinabietinsäure, was durch die Formeln IV und V seinen Ausdruck findet. Während V, wie wir früher gezeigt haben, gegen soda-alkalischer Kaliumpermanganatlösung bei gewöhnlicher Temperatur beständig ist, wird das Reagens von (IV) sofort entfärbt. Auch die Schmelzpunkte (92° für IV, 170—171° für V) sowie das Verhalten gegen Bromwasserstoff–Eisessig sind hier verschieden. IV liefert damit bei Raumtemperatur ein Monohydrobromid (Schmelzp. 163—165°), dagegen bleibt V unter diesen Bedingungen unverändert. Dihydro-isosylvinsäure enthält also eine Doppelbindung, welche bei der isomeren Säure V fehlt. Da die Äthylenbindung in der Pinabietinsäure nach Virtanen zum Carboxyl in $\alpha,\beta$ steht, so geht das Brom des einen Bromwasserstoffs, vielleicht aus sterischen Gründen in die $\alpha$-Stellung zum Carboxyl. Daß das zweite Brom dem ersten gemäß II benachbart ist, ergibt sich daraus, daß bei der Einwirkung von Zink und Essigsäure auf das Dihydrobromid die beiden Br-Atome ohne Ersatz herausgenommen werden. Dabei entsteht die bereits erwähnte Dihydrosäure IV. Das daraus durch Bromaddition sich bildende Dibromid sollte mit dem ursprünglichen Dihydrobromid der Pinabietinsäure *struktur*identisch sein.

Digitized by Google

Es gelang jedoch nicht (s. den Versuchsteil), das Dibromid durch Umkrystallisieren völlig rein zu erhalten. Der niedrigere Schmelzpunkt deutet darauf, daß mehrere Stereoisomere dabei entstehen.

Nachdem das Dihydrobromid der Pinabietinsäure gemäß II, Dihydro-isosylvinsäure gemäß IV gebaut sind, kommt *der Pin-isosylvinsäure*, die aus II mit alkoholischem Kali entsteht und dabei nachweislich nicht isomerisiert wird, die Formel III zu. Ferner läßt sich für die gesättigte Dihydropinabietinsäure die Struktur V herleiten. Dem durch Abspaltung von Kohlendioxyd aus Pinabietinsäure (bzw. Chlorwasserstoff und Kohlendioxyd aus dem Pinabietinsäurechlorid) entstehenden *Pinabietin* käme die bereits von Virtanen vorgeschlagene Formel VI zu.

## B. Versuchsteil.

(Mitbearbeitet von *O. M. Gadd.*)

*Dihydrobromid und Monohydrobromid der Pinabietinsäure.*

10 g Pinabietinsäure werden in einer Druckflasche in möglichst wenig (25 ccm) absolutem Äther gelöst, dazu fügt man 80 g 40-proc. Bromwasserstoff in Eisessig und läßt 4 Tage stehen. Aus der anfangs trüben Masse scheiden sich allmählich reichlich Krystalle aus, die nach Filtrieren und Waschen mit Eisessig, Wasser, Alkohol und Äther eine Ausbeute von 3 g kleiner, farbloser Nadeln, vom Schmelzpunkt 184—186° geben und 31,7 Proc. statt 34,44 Proc. Brom enthalten. Beim Waschen mit Eisessig bzw. Alkohol lösten sich recht viel niedriger schmelzende Substanzen (etwa 18 bis 20 Proc.), die bisher nicht untersucht wurden. Aus den Mutterlaugen schieden sich weitere Mengen farbloser Substanz vom Schmelzp. 190—191° ab, die nur 15,3 Proc. Brom enthielten und zum Teil aus dem Monohydrobromid der Harzsäure bestanden.[1]) Um das Hauptprodukt (II) weiter

[1]) Daß auch andere, sowohl struktur- wie stereomere Dihydrobromide der Ausgangssäure bei der Reaktion entstehen können, zeigt ein Blick auf Formel I.

Digitized by Google

zu reinigen, wurde es mit wenig absolutem Äther oder Aceton ausgekocht, wobei der Schmelzpunkt von 186—188° auf 192° (einmal sogar auf 196—198°) stieg. Daß der Bromgehalt sich zugleich dabei senkte, ließ sich dadurch erklären, daß Dihydrobromid (besonders beim Kochen mit Aceton) etwas HBr abspaltete. Indem war das bei 186 bis 188° schmelzende Produkt für unsere Untersuchung genügend rein, weil auch das beigemengte Monohydrobromid beim Kochen mit alkoholischem Kali die Pinisosylvinsäure lieferte.

Am reinsten erhält man das dibromierte Produkt durch Auskochen mit absolutem Äther (im Verhältnis 1:20). Aus 5 g Dihydrobromid blieben dabei allerdings nur 0,58 g, also 11,6 Proc. ungelöst. Der Schmelzpunkt lag dann bei 192 bis 194°.

0,134 g Subst.: 0,105 g AgBr.

$C_{20}H_{32}Br_2O_2$ Ber. 34,48 Gef. 33,34.

Das Dihydrobromid ist im allgemeinen schwer löslich, in der Kälte etwas löslich in Äther, etwa im Verhältnis 1:50 in Aceton, leichter in Essigester.

Durch etwa $^1/_2$-stündiges Auskochen des rohen Dihydrobromids mit der 5-fachen Menge Aceton wurden etwa 15 Proc. an *Monohydrobromid* vom Schmelzp. 186° erhalten.

Zur Analyse wurde aus Aceton umkrystallisiert.

0,131, 0,113, 0,114, 0,085 g Subst.: 0,062, 0,053, 0,056, 0,035 g AgBr.

$C_{20}H_{31}O_2Br$ Ber. Br 20,88 Gef. Br 20,14, 19,96, 20,90, 17,52.

Dieses gut krystallisierende Monobromhydrobromid ist also einheitlich. In kalter Sodalösung löst es sich nicht auf, wohl aber beim Kochen, wobei Halogen abgespalten wurde. Alkalische Kaliumpermanganatlösung wird langsam entfärbt. Mischproben mit dem reinsten Dihydrobromid (Schmelzp. 192°) schmolzen bei 184—186°, mit ursprünglicher Pinabietinsäure bei 167—172°.

Um die ungesättigte Natur des Monohydrobromids weiter zu bestätigen, wurde 0,1 g in Chloroform gelöst und mit einer Chloroformlösung von Brom (0,1184 g) bis zur beständigen Färbung versetzt. 0,0405 g Brom wurden dabei aufgenommen; ber. für $Br_2$ 0,0414. Das nach Verdampfen resultierende dunkelgelbe Produkt war fest.

Versuche, ein Dihydrochlorid bzw. Monohydrochlorid der Pinabietinsäure analog mit den Hydrobromiden darzustellen, führten zu

Digitized by Google

keinem Resultat. Als Agenz wurde eine 29-proc. Lösung von Chlorwasserstoff in Eisessig angewandt, und die Einwirkung im Einschlußrohr unter 4-wöchentlichem Stehen ausgeführt.

*Pin-isosylvinsäure.*

Es wurde jeweils 1 g des Di-hydrobromids 2 Stunden lang mit 0,242 g (2 Mol) reinem Kaliumhydroxyd in 90-proc. Alkohol gekocht, der Rückstand nach dem Eindampfen in Wasser gelöst und mit Salzsäure gefällt. Die Säure (0,7 g) zeigte nach dem Waschen und Trocknen keine Halogenreaktion und nach schwachem Sintern den Schmelzpunkt von 80°. Die Säure entfärbte soda-alkalische Permanganatlösung momentan.

Beim Kochen mit überschüssigem alkoholischem Kali erfährt die Säure keine Veränderung. Sie entsteht unter den gleichen Bedingungen aus dem Mono-hydrobromid der Pinabietinsäure.

Pin-isosylvinsäure ist in den gewöhnlichen Solventien außer in Wasser leicht löslich. Ihre Reinigung durch Umkrystallisation gelang aus wenig 90-proc. Methylalkohol, wobei der schwach erwärmten Lösung vorsichtig Wasser zugetropft wurde, ohne daß eine Trübung eintrat. Nach längerem Stehen schieden sich kleine glänzende Krystalle vom Schmelzp. 82° ab. Dasselbe Resultat erhält man beim Verdunsten der Lösung im Vakuum.

0,1970 g Subst.: 0,5730 g $CO_2$, 0,1640 g $H_2O$;

$C_{20}H_{30}O_2$ (302) Ber. C 79,47 H 9,93 Gef. C 79,42 H 9,25.

*Farbreaktionen.* 1. Nach Liebermann.[1]) Während eine zum Vergleich ausgeführte Probe (0,02 g) von Pinabietinsäure in der erforderlichen Menge Acetanhydrid gelöst, nach Zugabe von einem Tropfen konz. Schwefelsäure nach 2 Minuten rotviolett, nach 4 Minuten blau und dann grün gefärbt wird, nahm die Isosylvinsäure zunächst eine schwach rötliche, dann hellbraune und später schließlich eine fuchsinartige, allmählich violette Färbung an.

2. Nach Hesse[2]): Eine geringe, in Chloroform gelöste Menge der Isosylvinsäure, mit 1/4 Vol. Essigsäureanhydrid und ein paar Tropfen

[1]) B. 18, 1804 (1885). [2]) A. 211, 273 (1882).

Digitized by Google

konz. Schwefelsäure versetzt, nahm eine hellrote, dann fuchsinartig rote und allmählich violette Farbe an.

Das wenig charakteristische *Natrium-Salz* unterscheidet sich von demjenigen der Pinabietinsäure durch seine große Löslichkeit, auch bei Gegenwart von Na-carbonat, wodurch dieses ausgefällt wird.

Das *Silbersalz* fällt auf Zusatz von Silbernitrat zur Lösung des Na-Salzes als weißer Niederschlag aus, der beim Trocknen allmählich bräunlich wurde:

0,0500 g Subst.: 0,0132 g Ag.

Ber. 26,40 Gef. 26,36.

*Addition von Brom.* Zur Feststellung des Sättigungsvermögens wurde zur 0,1 g Säure eine Bromlösung in Chloroform im Überschuß vorsichtig zugegeben. Nach dem Verdunsten zum konstanten Gewicht im Kalk-Exsiccator wog der Rückstand 0.201 g, also war 0,101 g Brom aufgenommen: ber. für 4 Br 0,106 g. Analyse der bromierten festen Säure:

0,052 g Subst.: 0,063 g AgBr.

$C_{20}H_{30}Br_4O_2$ Ber. 51,45 Gef. 51,54.

Das erhaltene feste *Tetrabromid* mit dem Schmelzp. 87° war bräunlich gefärbt und in den gewöhnlichen organischen Solventien leicht löslich, in Wasser unlöslich.

*Addition von Bromwasserstoff.* 1 g der Säure wurde in wenig absolutem Äther gelöst und im Einschmelzrohr mit 12 ccm einer 40-proc. Lösung von Bromwasserstoff versetzt. Gleich nach dem Zuschmelzen trat darin eine feste Fällung auf. Nach einer Woche wurde der reichliche krystallinische Niederschlag abfiltriert und mit Eisessig, hierauf mit Wasser gewaschen. Das farblose Produkt krystallisierte in fettglänzenden Blättern und schmolz beim langsamen Erhitzen bei 192°, beim schnelleren bei 192—196°. Eine Mischprobe mit der gleichen Menge vom Dihydrobromid der Pinabietinsäure zeigte den Schmelzpunkt 190° und folgenden Bromgehalt, der wegen der spärlichen Substanzmenge ungenau ausfiel.

0,0870 g Subst.: 0,0635 g AgBr.

$C_{20}H_{32}Br_2O_2$ Ber. 34,32 Gef. 31,06.

Es war aus der Gleichheit des Schmelzpunktes mit dem des Pinabietinsäure-dihydrobromids zu schließen, daß dieses zurückgebildet worden ist.

*Dihydro-pin-isosylvinsäure* (IV).

2 g des Pinabietinsäure-dihydrobromids wurden mit 20 g Eisessig am Wasserbade erwärmt und obwohl es ungelöst blieb, mit 0,563 (2 Mol) Zinkwolle oder auch Zinkstaub

Digitized by Google

versetzt; nunmehr fand allmählich Auflösung unter spärlicher Wasserstoffentwicklung statt. Nach 3-stündigem Kochen wurde 0,66 g des entbromten Produktes mit Wasser ausgefällt. Ungesättigt gegen Permanganat. Schmelzpunkt nach Sintern bei 92°; nachher konnte es als bromfrei mit Wasser abgeschieden werden. Eine weitere Probe (1 g) des Dihydrobromids wurde, aber unter Anwendung von Zinkstaub, ähnlich behandelt (4 Stunden), wobei 0,66 g des entbromten Produktes erhalten wurde, auch jetzt mit dem Schmelzp. 92°. Gegen soda-alkalisches Permanganat war es ungesättigt.

Die Analysen fielen anfangs im Wasserstoff zu niedrig aus, was ich früher auch bei der Dihydropinabietinsäure beobachtet habe, die durch katalytische Hydrierung dargestellt war.[1]) Durch langsame Verbrennung besserten sich jetzt für Dihydroisosylvinsäure die Werte, wenn auch nicht bis zur vollen Befriedigung.

0,109, 0,152, 0,169, 0,189, 0,188 g Subst.: 0,313, 0,4400, 0,488, 0,546, 0,542 g $CO_2$, 0,096, 0,129, 0,150, 0,172, 0,172 g $H_2O$.

$C_{20}H_{32}O_2$

Ber. C 78,95 H 10,53

Gef. „ 78,85, 78,95, 78,75, 78,77 78,62 „ 9,86, 9,49, 9,94, 10,18, 10,23.

Die Säure ist in allen gewöhnlichen Solventien außer Wasser sehr leicht löslich. Beim Verdunsten der Lösungen, die fast immer gelbgefärbt waren, blieben nur klebrige Rückstände. Eine Lösung in Methylalkohol ergab jedoch mit Wasser ein schnell krystallisierendes Produkt. Beim Verdunsten derartiger methylalkoholischer Lösungen i. V. erhielt man, wie bei der Pinisosylvinsäure, kleine bei 93 bis 95° schmelzende, glitzernde Krystalle. Die Dihydroisosylvinsäure zeigte sich als einfach gesättigt, wie folgende Versuche ergeben.

*Addition von Brom.* Es nahmen 0,2 g der Säure bis zur Sättigung 0,1073 g Brom auf. Ber. für 2 Br 0,1042 g. Die bei etwa 92° schmelzende, etwas bräunlichgelbe Substanz, wahrscheinlich ein Gemenge von Stereomeren konnte man nicht krystallisiert erhalten. Das Brom-

[1]) Ältere Versuche hierüber wurden früher von Johanssen, Arkiv f. Kemi usw. 6, 19 (1917) und Virtanen, A. 424, 193 (1921) ausgeführt, vgl. eine später ausgeführte Untersuchung Aschan, Naftenföreningar. terpener och kamferarter. Schwedische Edition, S. 392 ff. (1926).



Digitized by Google

produkt hatte wohl wegen unbedeutender beginnender Substitution den Bromgehalt 36,36 statt 34,44 Proc.

*Addition von Bromwasserstoff.* 0,5 g der Dihydrosäure wurden in absolutem Äther in einem Einschmelzrohr gelöst und mit 0,3 g 40-proc. Bromwasserstoff-Eisessig versetzt. Nach einiger Zeit wurde eine feste Abscheidung beobachtet. Nach 5 tägigem Stehen bei etwa 18° wurde filtriert und nacheinander mit Eisessig und Wasser gewaschen. Die reine krystallinische, etwas graue Substanz erwies sich gegen soda-alkalische Kaliumpermanganatlösung gesättigt und schmolz bei 163—165°.

0,0591 g Subst.: 0,0300 g AgBr.

$C_{20}H_{33}BrO_2$ Ber. Br 20,75 Gef. Br 21,64.

Die Dihydro-pin-isosylvinsäure enthält also *eine* Äthylenbindung.

Versuche zum weiteren Charakterisieren der Säure durch Darstellung ihres Nitrochlorides mittels Äthyl- bzw. Amylnitrit, unter Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff in die Eisessiglösung, welches Verfahren ich in der Terpenreihe fast immer mit gutem Erfolg angewandt hatte, ergaben hier kein festes Produkt. Die Lösungen wurden rot gefärbt, und bei Zusatz von Eis schieden sich zähe Tropfen ab.

---

# Die Konstitution des Cellulose-xanthogenates;

von *Th. Lieser.*

## III. Mitteilung.[1])

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Königsberg/Pr.]

(Eingelaufen am 6. Oktober 1930.)

In einer früheren Experimentaluntersuchung[2]) wurde gefunden, daß das „primäre reine Cellulose-xanthogenat" fast genau nach dem Verhältnis: $2C_6H_{10}O_5 : CS_2 : Na$ zusammengesetzt ist. Diese Zusammensetzung schwankte, wie sich aus den zahlreichen Analysen ergab, in recht engen Grenzen um den Mittelwert herum, und es bestanden daher zwei Möglichkeiten der Schlußfolgerung. Einmal hätte man

[1]) 2. Mitt. vgl. A. **470**, 104 (1929). [2]) A. **464**, 43 (1928).

Digitized by Google

folgern können, daß die Bildung und die Zusammensetzung des Xanthogenates nicht genau den stöchiometrischen Gesetzen gehorche, daß also streng genommen von einer „Konstitution" des Cellulose-xanthogenates nicht gesprochen werden könne. Zum anderen aber durfte angenommen werden, daß die angewandte Methodik zur Reinigung des rohen Cellulose-xanthogenates eine hinreichend unvollkommene darstellt, um die aufgefundenen Schwankungen der Zusammensetzung zu erklären. Dieses um so mehr, als wir es hier mit kolloiden und vor allem sehr unbeständigen Systemen zu tun haben. Aus diesen Gründen schien es gerechtfertigt, die Zusammensetzung des primär entstehenden Cellulose-xanthogenates nach I anzunehmen.

In einer weiteren Arbeit[1]) wurde gezeigt, daß die in 2-Stellung befindlichen Hydroxylgruppen, — und gemäß der voranstehenden Annahme die Hälfte aller zweiständigen Hydroxylgruppen —, befähigt sind, die Dithiocarbonatreaktion einzugehen.

Nach diesen Befunden, daß nämlich nur die Hälfte bzw. ungefähr die Häfte aller zweiständigen Hydroxyle der Cellulose die Viskosereaktion eingeht, ergab sich die Notwendigkeit, zu untersuchen, welche Glukosereste hierzu befähigt sind. Es bestehen verschiedene Möglichkeiten. Die vielleicht nächstliegende ist die, daß alternierend jeder zweite Glucoserest der Alkalibindung und damit der Viskosereaktion fähig ist. Eine ausreichende Erklärung hierfür (digonale Verschraubung?) fand sich nicht. Eine gewisse Stütze dafür, daß je zwei Glucosereste bevorzugt reagieren können, findet sich in der Chemie der Stärke. Die Stärke läßt sich bekanntlich enzymatisch quantitativ zu Maltose aufspalten. Eine ausreichende Erklärung für diese Tatsache konnte bis heute noch nicht gegeben werden.[1]) — Der Fall, daß die Glucosereste der einzelnen Ketten in unregelmäßigen Abständen die Xanthogenatreaktion eingehen, kann wohl außer Diskussion bleiben.

Eine wohl zu beachtende Möglichkeit aber ergibt sich aus den neueren aufs beste begründeten Anschauungen über

[1]) Vgl. K. Feudenberg u. Mitarbeiter, B. **63**, 1530 (1930).



Digitized by Google

die Konstitution der Cellulose[1]) und besonders aus Untersuchungen Kurt H. Meyers.[2]) Dieser hat erstmalig auf die Möglichkeit hingewiesen, daß beim Mercerisiervorgang das Alkali nur die an der Oberfläche der Micellen gelegenen Glucoseanhydridketten absättigt, sich an diese addiert. Dagegen sollen die im Inneren der Micellen liegenden Glucoseanhydridketten nicht dem Alkali zugänglich sein. Für den besonderen Fall, daß durchschnittlich genau oder fast genau die Hälfte aller Glucoseanhydridketten an der Oberfläche der Micellen lägen, würde, wenn jedes von diesen äußeren $C_6H_{10}O_5$ mit Natriumhydroxyd eine Additions- bzw. Alkoholatverbindung einginge, der Alkalicellulose die durch die analytischen Befunde bestätigte *durchschnittliche* Zusammensetzung $2C_6H_{10}O_5.NaOH$ zukommen. Für diesen Fall würde auch dem Cellulose-xanthogenat die durch das Experiment bestätigte durchschnittliche Zusammensetzung I zukommen, aber mit der Maßgabe, daß dieses Verhältnis ein „pseudostöchiometrisches“[3]) ist, daß diese Formel aufgelöst werden muß in II.

I $(NaS)S:CO.C_6H_9O_4—C_6H_{10}O_5$ II $(NaS)S:C.O.C_6H_9O_4, C_6H_{10}O_5$

Um die Entscheidung darüber zu erbringen, welche Glucoseanhydridketten, bzw. welche $C_6H_{10}O_5$ die Dithiocarbonatgruppen tragen, wurde der folgende Weg eingeschlagen.

Die früher erhaltene „Monomethyl-dicellulose“[3]), von der gemäß ihrer Darstellung angenommen werden darf, daß sie die Methoxylgruppe an eben der Stelle, nämlich in 2-Stellung, trägt, wie vorher das Cellulose-xanthogenat die $CS_2$-Gruppe, wurde der Acetolyse mittels Essigsäureanhydrid–Schwefelsäure unterworfen. Für den Fall, daß die Monomethyl-dicellulose die Methoxylgruppen alternierend enthält nach dem Schema

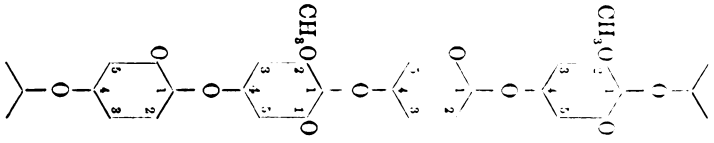
---

[1]) H. Staudinger, B. 59, 3019 (1926); Kurt H. Meyer u. H. Mark, B. 61, 563 (1928); K. Freudenberg, A. 460, 295 (1928).

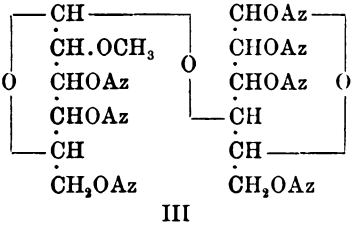
[2]) Kurt H. Meyer, Z. Ang. 41, 935 (1928); Cellulosechemie XI, 99 (1930).

[3]) a. a. O.

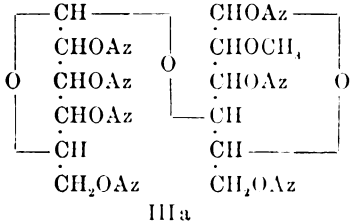
Digitized by Google



wäre als Acetolysenprodukt das Heptacetat einer Monomethyl-cellobiose der Konstitution III oder IIIa zu erwarten.



III



IIIa

Für den Fall, daß etwa die Hälfte der Glucose-anhydrid-ketten keine Methoxygruppen, die andere Hälfte dagegen pro $C_6H_{10}O_5$ ein $OCH_3$ trägt, wäre ein Gemisch von Cellobiose-oktacetat und Dimethyl-cellobiose-hexacetat zu erwarten.

In der experimentellen Verfolgung dieser Überlegung wurden sehr zahlreiche Versuche angestellt, wobei die Bedingungen der Acetolyse hinsichtlich Zeitdauer und Temperatur variiert wurden. Keiner dieser Versuche gestattete die Isolierung einer acetylierten Monomethyl-cellobiose, keiner aber auch die Isolierung von Dimetyl-cellobiose-acetat. Dagegen wurde in übereinstimmenden Versuchen *Cellobiose-oktacetat* aufgefunden, und zwar etwa die Hälfte der Menge, die praktisch zu erwarten gewesen wäre. Das Auftreten einer solchen Menge Cellobioseacetat kann nicht wohl anders erklärt werden als durch die Annahme, daß ein *Teil der Glucose-anhydrid-ketten keine Methoxylgruppen getragen hat.* Die Tatsache, daß das ebenfalls zu erwartende Dimethyl-cellobioseacetat nicht unter den Acetolysenprodukten gefunden wurde, findet eine Erklärung dadurch, daß dieser Körper unter den Bedingungen der Acetolyse zerstört wird. Kriterien hierfür bilden einmal die Tatsache, daß eine weit geringere Menge durch Wasser ausfällbare Acetolysenprodukte bei der Acetolyse der Methylcellulose

Digitized by Google

gefunden wird, als bei der analog gehandhabten Acetolyse der Cellulose, und weiterhin der Befund, daß mit der Dauer der Acetolyse eine stetige Abnahme des Methoxylgehaltes der Acetolysenprodukte stattfindet. Bei sehr langer Dauer der Acetolyse wird der Methoxylgehalt der durch Wasser aus dem Acetolysengemisch ausgefällten Acetate sehr gering. Der Verlauf der Acetolyse der Methylcellulose ist gekennzeichnet durch eine sich allmählich vertiefende Rotfärbung des Gemisches bis zu Tiefdunkelrot, während bekanntlich die Acetolyse der Cellulose nur von einer Braun- bzw. Dunkelfärbung begleitet ist. Man muß annehmen, daß diese Rotfärbung durch die Zerstörung der Methylcellobiose bedingt wird, da allenfallsige Schwefelverbindungen nicht mehr in dem Ausgangsmaterial enthalten sind, wie die qualitative Prüfung ergab. Es konnte nicht festgestellt werden, zu welchen Körpern die Dimethyl-cellobiose zerstört wird.

Wenn es auch in dieser Arbeit nicht gelang, durch die Isolierung von Dimethyl-cellobiose zu einem absolut positiven Resultat zu kommen, so muß doch die Isolierung von Cellobioseacetat in der angegebenen Menge als ausreichende Bestätigung angesehen werden für die Richtigkeit der Annahme, daß ein Teil der Glucoseanhydridketten der Xanthogenatreaktion nicht fähig ist. Wenn dem so ist, dann muß gemäß der Bruttoformel I ein entsprechender Teil der $C_6H_{10}O_5$ mit je einem $CS_2$ reagieren. Das dies wahllos geschehe, ist ganz unwahrscheinlich und darf außer Diskussion bleiben. Wenn wir uns aber die Anschauung von Kurt H. Meyer[1]) zu eigen machen, so vermag diese die hier aufgefundenen Tatsachen zu erklären. Das Resultat dieser Arbeit bestätigt die Anschauung, daß Xanthogenatreaktion und demgemäß auch Mercerisiervorgang Oberflächenreaktionen darstellen. Darüber hinaus wird ein experimenteller Beitrag zur Kenntnis des Feinbaues der Cellulose (vgl. Kurt H. Meyer) geliefert, daß die Anzahl der Glucoseanhydridketten, die eine Micelle ausmachen, derart

[1]) a. a. O.

Digitized by Google

verteilt ist, daß durchschnittlich fast genau die Hälfte im Innern und die übrigen an der Oberfläche der Micelle angeordnet sind.

## Beschreibung der Versuche.

*Ausgangsmaterial* war Methylcellulose, die wie früher[1]) beschrieben dargestellt wurde.*) Eine „Monomethylcellulose" mit dem Methoxylgehalt 9,18 Proc. herzustellen, gelang nicht immer. Die Methylcellulose wurde zur Befreiung von organischen Schwefelverbindungen jeweils mehrere Stunden mit Alkohol behandelt, hiernach mit Wasser, alsdann mit sehr verdünntem Chlordioxyd über Nacht und wieder mit Wasser. Über Chlorcalcium und schließlich über Phosphorpentoxyd wurde bei gewöhnlicher Temperatur im Vakuum getrocknet. Der Methoxylgehalt wurde wie früher in einer Halbmikroapparatur nach Kirpal und Bühn[2]) bestimmt. Zum Nachweis der Abwesenheit von Schwefel wurde auf zweierlei Weise oxydiert. Einmal mit rauchender Salpetersäure bei 250° im Rohr, zum anderen mit Brom und Natronlauge auf dem Wasserbade. Die Prüfung mit Chlorbarium verlief negativ.

*Acetolyse*: Die Acetolyse der Methylcellulose scheint etwas leichter vonstatten zu gehen, als die der Cellulose. Es wurde daher das schonendere Verfahren von Hess und Friese[3]) gewählt. Dieses wurde hinsichtlich Temperatur und Dauer variiert. Es wurde bei Zimmertemperatur und bei 30° gearbeitet, die Acetolysendauer erstreckte sich von 2 Tagen bis zu 2 Monaten. Von den einigen 40 Versuchen, die angestellt wurden, dienten die meisten der Orientierung. Wurde die Dauer der Acetolyse zu kurz bemessen, bzw. die Temperatur zu niedrig, so wurden Dextrinacetate erhalten, deren Methoxylgehalt durch häufiges „Umkrystallisieren" aus heißem Alkohol bis nahe an den für Monomethylcellobioseacetat berechneten Methoxylgehalt stieg, und die bisweilen einen ziemlich scharfen „Schmelzpunkt" aufwiesen. Diese Resultate führten im Anfange der Untersuchung zu Irrtümern und zeigen erneut, daß solche

[1]) a. a. O.

*) Herrn Prof. Kurt H. Meyer und der I. G. Farbenindustrie-Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, verdanke ich die wiederholte Herstellung der erforderlichen großen Mengen Nitroso-methyl-urethan.

[2]) Vgl. Th. Lieser, Cellulosechemie, 160 (1929).

[3]) K. Hess u. Friese, A. 456, 38 (1927).

Digitized by Google

noch polymeren Kohlenhydrate Einheitlichkeit vortäuschen können. Um zu niederen Zuckern zu kommen, muß die Acetolyse ähnlich ausgedehnt werden, wie bei Cellulose. — Im folgenden seien eine Modellacetolyse und drei charakteristische Versuche des Näheren beschrieben.

*Modellacetolyse*: 1,387 g absolute trockne, reinste Baumwollcellulose, die aus rohem Garn durch abwechselnde Einwirkung von Chlordioxd und 1-proc. kalter Natronlauge dargestellt worden war, wurden mit 5 ccm Essigsäureanhydrid, 5 ccm Eisessig, 0,5 ccm konz. Schwefelsäure, 23 Tage bei 23° acetolysiert. Ohne Rücksicht auf ausgeschiedenes Acetat wurde das Gemisch in Eiswasser turbiniert, nach einer Stunde abgenutscht; die Acetate wurden quantitativ in Wasser gebracht und mehrere Stunden turbiniert. Es wurde abgenutscht, mehrfach mit Wasser gewaschen und über Kali und Phosphorpentoxyd im Vakuum bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet. So wurden 1,945 g (das sind 140,2 Proc. vom Ausgangsmaterial) absolut trockene Rohacetate erhalten. Diese wurden zweimal mit kaltem Methanol digeriert, abfiltriert, der Rückstand in Chloroform gelöst, filtriert, das Filtrat eingeengt und mit heißem Methanol versetzt. Es krystallisierten 0,620 g Cellobioseoktacetat vom Schmelzp. 220—222°, das sind 44,7 Proc. vom Gewicht des Ausgangsmaterials.

## Acetolysen der Methyl-cellulose.

*1. Versuch*: 1,723 g Methylcellulose mit 9,12 Proc. $OCH_3$ wurden mit 6,5 ccm Anhydrid, 6,5 ccm Eisessig, 0,7 ccm Schwefelsäure 12 Tage im Thermostaten bei 25° acetolysiert. Alsbald nach Lösung der Methylcellulose begann eine schwache Rotfärbung, die sich im Verlaufe der Acetolyse nach tief Dunkelrot veränderte. Das Acetolysengemisch wurde wie bei dem vorstehenden Modellversuch aufgearbeitet. Es wurden 1,420 g (das sind 82,4 Proc.) Acetate erhalten, die mit der zehnfachen Menge kalten Methanols 20 Minuten digeriert wurden. Vom Ungelösten wurde abfiltriert, der Rückstand auf dem Filter mehrfach mit kaltem Methanol gewaschen, in Chloroform gelöst, die Lösung durch ein kleines Filter gegeben, das Filtrat eingeengt und mit heißem Methanol versetzt. Nach dem Erkalten krystallisierten 0,148 g *Oktacetylcellobiose* aus, Schmelzp. 222°. Aus der Mutterlauge fielen noch 0,031 g vom Schmelzp. 218—220°. Die Gesamtausbeute betrug mithin 0,179 g, das sind unter der Berücksichtigung, daß bei der Modellacetolyse etwa 45 Proc. Cellobioseacetat erhalten werden, etwa 46 Proc. der zu erwartenden Ausbeute.

*2. Versuch*: 2,041 g Methylcellulose mit 8,50 Proc. $OCH_3$ wurden mit 8 ccm Anhydrid, 8 ccm Eisessig, 0,8 ccm Schwefelsäure 20 Tage bei 25° acetolysiert. Aufgearbeitet wurde wie vorhin. Es wurden 1,475 g (das sind 72,3 Proc.) rohe Acetate erhalten, die 3,05 Proc. $OCH_3$

Digitized by Google

enthielten. 1,430 g wurden mit Äther unter Rückfluß mehrfach extrahiert. Aus dem Extrakt krystallisierte *Cellobioseoktacetat*, das aus Methanol umkrystallisiert wurde: 0,058 g, Schmelzp. 220—222°. — Der beim Extrahieren unlösliche Rückstand wurde in Chloroform gelöst, filtriert, eingeengt, mit heißem Methanol versetzt und krystallisieren gelassen. Als erste Krystallisation wurden 0,130 g Oktacetylcellobiose Schmelzp. 220—222°, als zweite 0,096 g vom Schmelzp. 215—218° erhalten. Die Gesamtausbeute an Cellobioseoktacetat betrug demnach etwa 0,28 g. Unter Berücksichtigung des Mindergehaltes der Methylcellulose an $OCH_3$ (8,50 statt 9,18 Proc.) und unter Zugrundelegung der Annahme, daß die Acetolyse der Methylcellulose mit gleicher Ausbeute verlaufe, wie die der Cellulose, nämlich, daß 45 Proc. der Hälfte von 2,041 g an Cellobioseacetat entstehen, berechnet sich die zu erwartende Ausbeute an Cellobioseacetat zu 0,49 g. Die 0,28 g, die gefunden wurden, entsprechen mithin 57 Proc. der zu erwartenden Menge.

*3. Versuch*: 2,515 g Methylcellulose mit 9,10 Proc. $OCH_3$ wurden mit 10 ccm Anhydrid, 10 ccm Eisessig, 1 ccm Schwefelsäure im Thermostaten bei 30° 7 Tage acetolysiert. Nach dem Aufarbeiten wie oben wurden als 1. Fraktion 0,226 g Cellobioseacetat vom Schmelzpunkt 222°, als 2. Fraktion 0,051 g vom Schmelzp. 220°, als 3. Fraktion 0,010 g vom Schmelzp. 212° (unscharf). Gesamtausbeute 0,287 g, das sind 50,7 Proc. der zu erwartenden Menge (0,567 g).

## Versuche, die das Absinken des Methoxylgehaltes während der Acetolyse dartun.

1,389 g Methylcellulose mit 7,20 Proc. $OCH_3$ wurden mit 5 ccm Anhydrid, 5 ccm Eisessig, 0,5 ccm Schwefelsäure 23 Tage bei 23° acetolysiert. Alsdann wurde die tief dunkelrote Lösung wie oben aufgearbeitet. Die erhaltenen Rohacetate wurden absolut getrocknet.

0,0356 g Subst. verbr.: 0,91 ccm 0,0308 n-$AgNO_3$.
Gef. 2,44 Proc. $OCH_3$.

0,1227 g Subst. verbr.: 7,10 ccm n/5-NaOH;
Gef. 50,2 Proc. Acetyl (nach Knoevenagel).

1,010 g der erhaltenen Rohacetate wurden erneut mit 2 ccm Anhydrid, 2 ccm Eisessig, 0,2 ccm Schwefelsäure 10 Tage bei 23° acetolysiert. Es trat wieder Rotfärbung auf, ohne daß alles in Lösung ging. Die Acetolysenprodukte wurden wieder wie oben aufgearbeitet.

0,0446 g Subst. verbr.: 0,80 ccm 0,0308 n-$AgNO_3$.
Gef. 1,71 Proc. $OCH_3$.

Der Notgemeinschaft der Deutschen Wissenschaft, mit deren Unterstützung die vorliegende Arbeit durchgeführt wurde, sei auch an dieser Stelle der ergebenste Dank gesagt.

---

Digitized by Google

# Die Catechine der Colanuß;

von *Karl Freudenberg* und *Leonie Oehler.*

## (25. Mitteilung über Gerbstoffe und ähnliche Verbindungen.[1])

[Aus dem chemischen Institut der Universität Heidelberg.]

(Eingelaufen am 18. September 1930.)

Unter dem Namen *Colatin* und *Colatein* hat A. Goris[2]) zwei krystallisierte, gerbstoffartige Inhaltstoffe der frischen Colanuß beschrieben, deren einer mit Coffein verbunden in der Droge vorgefunden wurde. Die Stoffe sind empfindlich und schwer zur Analyse zu bringen; dennoch schien ihre Beschreibung dem einen von uns ausreichend, um sie der Gruppe der Catechine zuzuordnen.[3]) Diesem Gedanken hat sich später P. Casparis angeschlossen[4]), indem er eine derartige Substanz mit Colacatechin bezeichnete, das allerdings von Goris' Präparaten verschieden sein sollte.

Nach den früher beschriebenen Trennungsverfahren[5]) gelang es leicht, aus frischen Colanüssen neben reichlichen Mengen *d-Catechin* etwas *l-Epicatechin* zu isolieren. Ein weiteres Catechin fand sich nicht. Die Namen Colatin, Colatein und Colacatechin können aus der Literatur gestrichen werden. Die Beschreibung von A. Goris läßt erkennen, daß sein Colatin im wesentlichen dem d-Catechin entsprach und das in geringen Mengen vorhandene Colatein ein nicht ganz reines Epicatechin war, dessen Auffindung

[1]) 24. Mitteilung: A. **452**, 303 (1927).

[2]) Bull. Scienc. pharmacol. **14**, 163, 645 (1907); **C. r. 144**, 1162 (1907); Ber. d. pharm. Ges. **18**, 345 (1908); **Goris u. Fluteaux**, Bull. scienc. pharmacol. **17**, 599 (1910); **A. Goris**, ebenda **18**, 138 (1912); A. Chevalier u. E. Perrot, Les Colatics et la noix de Cola, Paris 1911, Verlag Challamel; van D. Driessen-Mareeuw, Pharm. Weekblad 46, 346 (1909).

[3]) K. Freudenberg, Chemie der natürlichen Gerbstoffe, Berlin 1920.

[4]) Pharm. Acta Helvetica **4**, 181, 189 (1929).

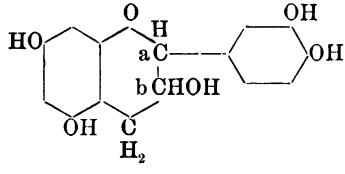
[5]) K. Freudenberg u. L. Purrmann, A. **437**, 274 (1924).

Digitized by Google

bei dem damaligen Stande der Catechinchemie Beachtung verdient.

In getrockneten Colanüssen sind, wohl unter dem Einfluß von Enzymen, diese Catechine größtenteils zu amorphen, gefärbten Gerbstoffen kondensiert. Ebenso verhält sich das l-Epicatechin, das vor kurzem von M. Tsujimura in frischen Blättern von Thea sinenis aufgefunden wurde[1]), und derselbe Vorgang spielt sich im Kakao ab, denn es ist nicht zu bezweifeln, daß das von Ultée und van Dorssen[2]) in frischen Kakaobohnen festgestellte „Kakaol" derselben Gruppe angehört, und zwar höchstwahrscheinlich ebenfalls l-Epicatechin ist.

d-Catechin und l-Epicatechin sind bisher noch nicht beisammen angetroffen worden. Früher wurde gezeigt, daß aus d-Catechin durch Umlagerung *d*-Epicatechin neben den beiden Racematen entsteht und umgekehrt. Diese Epimerisierung vollzieht sich vermutlich am Kohlenstoffatom a, das sich wohl rascher umlagert als das zweite asymmetrische Atom b.[3])




[1]) Scient. Papers of the Instit. of physic. and chem. Research, Tokyo **10**, 253 (1929).

[2]) Cultuurgids 1909, 2. Teil, Nr. 12; Mededeel. van hat Algemen Proefstation op Java, 2. Ser., Nr. 33; vgl. Freudenberg, Gerbstoffe, S. 127 (Berlin 1920).

[3]) Die Frage nach der Konfiguration ist noch ungelöst, insbesondere die Frage, ob im Catechin oder Epicatechin die H-Atome der Asymmetriezentren a und b in *cis*- oder *trans*-Stellung stehen. Die leichte Abspaltbarkeit von Wasser aus Derivaten des Epicatechins hatte mich früher [A. **446**, 87 (1925)] verleitet, über die Konfiguration Aussagen zu machen. Auf Grund späterer Ergebnisse, die insbesondere R. Kuhn an Äthylenen gewonnen hat, habe ich [A. **451**, 214 (1927)] die Frage wieder offengelassen. Dies hat W. Hückel übersehen, als er meine ältere Aussage beanstandete [A. **477**, 159 (1930)].
K. Freudenberg.

Digitized by Google

Das l-Epicatechin der Colanuß entsteht also nicht durch eine nachträgliche Umlagerung aus dem hauptsächlich darin vorkommenden d-Catechin, sondern ist von Natur vorgebildet; dagegen stammt das d-Epicatechin des Gambirs aus dem in diesem vorherrschenden d-Catechin durch Umlagerung, ebenso wie das l-Catechin des Acaciaholzes aus dem primär darin vorhandenen l-Epicatechin. Diese Umlagerungen kommen nicht nur bei der Aufarbeitung vor, sondern auch bei postmortalen Vorgängen in der Pflanze; so wurde mit Herrn E. Bryant festgestellt, daß in einem alten Stamme von Acacia catechu das l-Epicatechin, soweit es sich nicht in amorphe Gerbstoffe verwandelt hatte, großenteils in ein Gemisch mit l-Catechin und den Racematen von Catechin und Epicatechin umgelagert war. Die Menge dieser krystallinen Anteile war allerdings minimal. Nach unseren Erfahrungen genügt bei ausreichend langer Dauer die Tropenwärme durchaus, um diese Erscheinungen herbeizuführen.

Im Gegensatz zu P. Casparis konnte weder in frischer Tormentillwurzel (von Potentilla tormentilla) noch in der Eichenrinde ein Catechin aufgefunden werden. Aus der letzteren ließ sich, als nach seinen Vorschriften Catechin gesucht wurde, Ellagsäure, sowie eine Spur Gallussäure isolieren.

In *lebenden* Pflanzenteilen sind bisher lediglich d-Catechin und l-Epicatechin mit Sicherheit festgestellt worden.

### d-Catechin und l-Epicatechin aus der Colanuß.

1 kg frische, ungetrocknete Nüsse werden zur Zerstörung der Enzyme 1 Stunde mit Alkohol gekocht. Das getrocknete und gemahlene Material wird erst mit demselben, dann mit frischem Alkohol perkoliert. Der Extrakt wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand mit wenig heißem Wasser aufgenommen und zur Entfernung des Coffeins mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Der wäßrigen Lösung werden die Catechine durch Essigester entzogen. Das Lösungsmittel wird im Vakuum eingedampft, der Rückstand in wenig heißem Wasser gelöst und der

Digitized by Google

Krystallisation überlassen. Es werden 10 g fast reines d-Catechin erhalten.

0,3039 g lufttrockene Substanz verlor bei 1 mm und 65° 0,0601 g $H_2O$.

$C_{15}H_{14}O_6 . 4H_2O$ (362) Ber. $H_2O$ 19,6 Gef. $H_2O$ 19,1.

Die Drehung der wasserfreien Substanz wurde in wäßrigem Aceton (1 : 1 Vol) bestimmt. $[\alpha]_{578} = + 0{,}70° \times 2{,}00 / 0{,}0918 \times 1{,}00 = + 15{,}2°$ statt + 17,0°.[1])

Die Substanz ist also 90-proc. in bezug auf optisch einheitliches d-Catechin und kann 10 Proc. Racemat oder sonstige inaktive Beimengung enthalten. In Alkohol war keine Drehung erkennbar, was typisch für d-Catechin ist. Schmelzpunkt mit Krystallwasser über 90°, ohne Krystallwasser 175°.

Die *Pentacetyl-Verbindung* wurde durch die Analyse, die Drehung in Acetylentetrachlorid ($[\alpha]_{578} = + 40{,}3°$), den Schmelzpunkt (132°) und den Mischschmelzpunkt gekennzeichnet.

Die Mutterlaugen vom d-Catechin lieferten beim weiteren Einengen und längerem Stehen eine Krystallfraktion, die in Alkohol die spezifische Drehung von − 32° hatte, also bereits nahezu zur Hälfte aus l-Epicatechin bestand. Durch fraktionierte Krystallisation in Wasser und Ausäthern der Mutterlaugen im Apparat wurden nach dem früher beschriebenen Verfahren je 3,8 g reinen l-Epicatechins und eines Gemisches von l-Epicatechin mit d-Catechin erhalten. Das l-Epicatechin drehte in Alkohol $[\alpha]_{578} = - 2{,}10 \times 1{,}00 / 0{,}0311 \times 1{,}00 = - 67{,}5°$ (statt − 69°); die Pentacetylverbindung wurde analysiert sowie charakterisiert durch den Schmelzpunkt (152°) und durch den Mischschmelzpunkt.

Für das Acetyl-kakaol geben Ultée und van Dorssen den Schmelzp. 153—154° an und für den Gerbstoff selbst einen Zersetzungspunkt über 220°. Reines aktives Epicatechin zersetzt sich bei raschem Erhitzen bei 245°.

---

[1]) K. Freudenberg u. L. Purrmann, a. a. O.

Digitized by Google

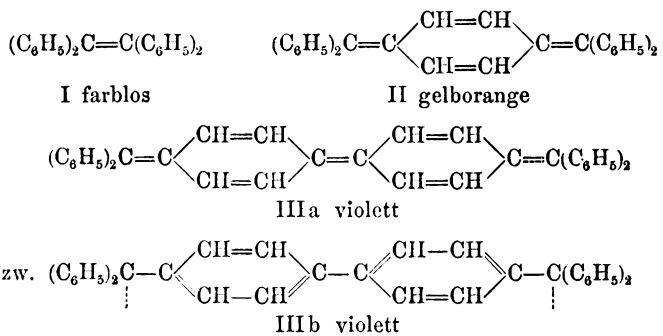
# Zur Valenztautomerie ungesättigter Systeme[1]);

von *G. Wittig* und *W. Wiemer*.

[Aus dem Chemischen Institut der Universität Marburg.]

(Eingelaufen am 7. Oktober 1930.)

Nach den Untersuchungen von W. Schlenk[2]) zeigt eine vergleichende Betrachtung der gelösten Radikale *Triphenylmethyl* (gelb), *Diphenyl-p-biphenyl-methyl* (orange), *Phenyl-di-p-biphenyl-methyl* (rot) und *Tri-p-biphenyl-methyl* (violett), daß die Dissoziationsfähigkeit der entsprechenden Hexaarylāthane in der angegebenen Reihenfolge zunimmt, während sich die Farbe der Radikallösungen nach der gleichen Richtung hin vertieft. Parallelgehende Eigenschaftsänderungen finden sich in der Reihe:



I farblos II gelborange

IIIa violett

bzw.

IIIb violett

Das von J. Thiele[3]) dargestellte *Tetraphenyl-p-xylylen* (II) ist in seinen Lösungen luftbeständig und dem Verhalten (z. B. gegen Jodwasserstoff) nach als ein Chinon anzusprechen, während nach Tschitschibabin[4]) das violettfarbige *Diphenochinon*-derivat IIIa von Sauerstoff unter Peroxydbildung

[1]) Eine Notiz von E. Bergmann u. L. Engel [Ph. Ch. (B) 8, 137 (1930)] über den gleichen Gegenstand nötigt mich, das vorliegende Material schon jetzt zu veröffentlichen, obwohl es einer weiteren Durcharbeitung bedarf.

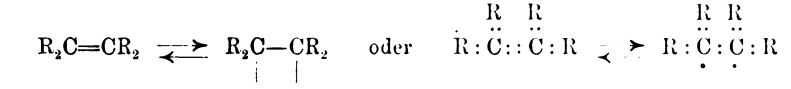
[2]) A. 394, 195 (1912). [3]) B. 37, 1463 (1904).

[4]) B. 40, 1818 (1907); vgl. auch W. Schlenk, B. 48, 716 (1915).

Digitized by Google

rasch entfärbt wird und daher zweckmäßig als ein zweiwertiges Radikal (III b) zu formulieren ist.

Charakterisiert man nun den ungesättigten Zustand der Olefine als ein Gleichgewichtssystem valenztautomerer Formen (*Äthen*-form ⇄ *Äthandiyl*-form):



eine Vorstellung, die schon wiederholt[1]) entwickelt wurde, so liegt es nahe, die Eigenschaftsänderungen der Olefine mit der Radikaldissoziation der Äthane in Beziehung zu bringen.[2]) Es ist also festzustellen, ob die Bedingungen, die zur Sprengung einer Äthanbindung (also zur „Entzweiung" eines Valenzelektronenpaares) führen, auch im Valenzfeld der Kohlenstoff-Doppelbindung eins der beiden Elektronenpaare zu spalten vermögen, wobei ein zweiwertiges Radikal entstehen muß.

Für die Olefine mit *einer* Doppelbindung, also für das Äthylen und die Mehrzahl seiner Substitutionsderivate ist schon aus stereochemischen Gründen zu fordern, daß das Gleichgewicht der valenztautomeren Formen praktisch vollständig nach der Seite der Äthanform verschoben ist. Denn

---

[1]) Vgl. H. Wieland, B. **53**, 1318 (1920); **55**, 1806 (1922); St. Goldschmidt, B. **61**, 1858 (1928); E. Weitz, El. Ch. Z. **34**, 538 (1928).

[2]) Dabei muß betont werden, daß es nicht angeht, ungesättigte Systeme zu ihrer Charakterisierung ohne Berücksichtigung ihrer elektrochemischen Struktur und der Natur des Addens miteinander zu vergleichen. So addiert *Äthylen* zwar Halogene, aber kein Alkalimetall; umgekehrt vermag *Tetraphenyläthylen* Alkalimetall, aber kein Brom oder Jod aufzunehmen. Während *Sauerstoff* mit Triphenylmethyl unter Peroxydbildung reagiert, ist das sonst so reaktionsfreudige *Diphenylketen* nicht imstande, das Radikal anzulagern. Mit der Frage: Ungesättigt? ist also die zweite Frage: Wogegen? notwendig verknüpft (vgl. hierzu die wichtigen Überlegungen von E. Weitz, a. a. O.). Für vergleichende Betrachtungen sind also vergleichbare Zustände anzustreben, d. h. elektrochemisch analog konstituierte Verbindungen in ihrem Verhalten gegen ein und dasselbe Reagenz (z. B. Sauerstoff) zu prüfen.

Digitized by Google

die Raumfixierung der Liganden in einer cis- und einer trans-Stellung läßt sich nur mit der starren Lage der Doppelbindung[1]) (Elektronenpaare) vereinbaren, wie E. Hückel[2]) neuerdings auch quantentheoretisch begründet hat. Daß die *cis-trans*-Isomerie mit steigender Zahl der konjugierten Doppelbindungen in den Hintergrund tritt und schließlich ganz verschwindet, obwohl die Zahl der Raumisomeren rasch zunehmen müßte, ist dann auf die wachsende Beweglichkeit der Valenzelektronen zurückzuführen, die die Isomerisationen zu den energieärmsten, stabilsten Lagen erleichtert. Ein lehrreiches Beispiel hierfür bieten die von R. Kuhn[3]) dargestellten *Diphenyl-polyene*

$$C_6H_5(CH{=}CH)_xC_6H_5$$

deren Farbe sich mit wachsender Kettenlänge vertieft.[4]) Während die niederen Glieder der Reihe mit einer und mit zwei Doppelbindungen cis-trans-Isomere bilden, sind die höherkonjugierten Derivate nur in *einer* Raumform zu isolieren.

Sind nun die endständigen Kohlenstoffatome des konjugierten Systems mit Substituenten (z. B. Phenylgruppen) verbunden, die bei ihrer Einführung in Äthanmoleküle deren Radikaldissoziation begünstigen, dann treffen die Bedingungen zusammen, die eine weitgehende Verschiebung der Äthenform zur Äthandiylform bewirken und das Olefin in ein ausgesprochenes Biradikal umformen müssen.

Ein Diagnostikum auf Radikaleigenschaften ungesättigter Kohlenwasserstoffe ist der Sauerstoff, der bei niederen Temperaturen mit den betreffenden Verbindungen unter Peroxydbildung in Reaktion tritt. Hiernach haben die luftbeständigen *Diphenyl-polyene* die Schwelle der Radikaleigenschaften noch nicht überschritten; doch ist nach Analogiebeziehungen zu erwarten, daß in der Reihe der *Tetraphenylpolyene* vom Tetraen an:

---

[1]) Vgl. G. Wittig, „Stereochemie", Leipzig (1930), S. 116.
[2]) El. Ch. Z. 36, 641 (1930).
[3]) Helvet. chim. Acta 11, 87 (1928).
[4]) Vgl. auch W. König, J. pr. [2] 112, 1 (1926).

Digitized by Google

$$(C_6H_5)_2C{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}C(C_6H_5)_2$$

IVa

$$\rightleftarrows\ (C_6H_5)_2C{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}CH{=}CH{-}C(C_6H_5)_2$$

IVb

zweiwertige Radikale auftreten.

Da die Darstellung derartiger Polyene[1]) mit langen Ketten auf erhebliche experimentelle Schwierigkeiten stoßen dürfte, so stellten wir uns die leichtere Aufgabe, die oben stehende Reihe der *Bis-diphenyl-methylen*-Derivate (I, II, III), in deren Molekeln die konjugierten Doppelbindungen im Benzolkern eingebettet liegen, zu vervollständigen. Geeignet für diese Zwecke erschienen *Naphtalin*-Abkömmlinge der allgemeinen Zusammensetzung:

$$(C_6H_5)_2C{=}C_{10}H_6{=}C(C_6H_5)_2$$

Bereits bekannt ist das von H. Staudinger[2]) aus *1,4-Naphtochinon* und *Diphenylketen* gewonnene *Naphtochinon-1,4-bis-diphenylmethid*, das in seinen Eigenschaften (Luftbeständigkeit) dem *Tetraphenyl-p-xylylen* (II) entspricht und daher wie dieses als Chinon zu formulieren ist.

Zur Darstellung der isomeren *Naphtochinon-bis-diphenylmethide* ging man von den in der Technik[3]) erhältlichen *naphtalin-disulfonsauren Salzen* aus, die über folgende Stufen:

$$NC.C_{10}H_6.CN \longrightarrow C_6H_5CO.C_{10}C_6.COC_6H_5$$

$$\longrightarrow (C_6H_5)_2C(OH).C_{10}H_6.C(OH)(C_6H_5)_2 \longrightarrow (C_6H_5)_2C(Cl).C_{10}H_6.C(Cl)(C_6H_5)_2$$

$$\longrightarrow (C_6H_5)_2C{=}C_{10}H_6{=}C(C_6H_5)_2 \text{ bzw. } (C_6H_5)_2C.C_{10}H_6.C(C_6H_5)_2$$

zu den gewünschten Chinonen bzw. zweiwertigen Radikalen führen sollten. Während die Versuche, das *1,6-* und *2,7-Bis-diphenylmethyl-naphtalin* zu gewinnen, nicht über die zu-

[1]) Vgl. hierzu R. Kuhn, Helv. chim. Acta **11**, 116 (1928).

[2]) B. **41**, 1361 (1908).

[3]) Für die von der I. G. Farbenindustrie freundlicherweise überlassenen Salze möchten wir unseren herzlichen Dank aussprechen.



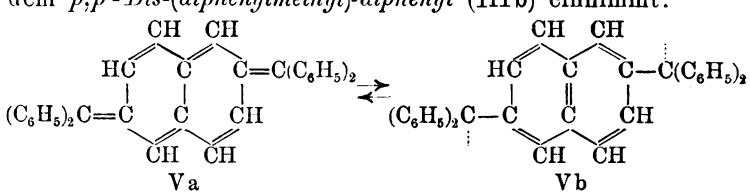
Digitized by Google

gehörigen *Dibenzoyl-naphtaline* hinausgingen, gelang die Synthese des 1,5- und 2,6-isomeren Kohlenwasserstoffs.[1])

Das *2,6-Bis-(diphenyl-chlor-methyl)-naphtalin* liefert bei der Behandlung mit Naturkupfer C in der Schlenkapparatur den zugehörigen Kohlenwasserstoff, der in Xylol eine rote Lösung mit einem verwaschenen Absorptionsstreifen bei etwa 500 mμ bildet. Auf Zugabe von Petroläther scheiden sich schwarzglänzende Krystalle ab, die wieder mit roter Farbe in Lösung gehen.

Zur Charakterisierung dieser und anderer Kohlenwasserstoffe, deren Analysen wegen des hohen Molekulargewichtes keine sicheren Aufschlüsse geben und wegen ihrer Luftempfindlichkeit einige Umständlichkeiten erfordern, führte man sie in der Lösung in das Ausgangsprodukt — das Dichlorid — zurück. Da die Einwirkung von elementarem Chlor auf den fraglichen Kohlenwasserstoff zu energisch verläuft, griff man zu dem *Phenyljodidchlorid*, das mit der geringeren Reaktionsfähigkeit den Vorzug der bequemeren Dosierbarkeit (für kleine Mengen) verbindet. Die Umsetzung mit dem Phenyljodidchlorid führte zu dem gewünschten Dichlorid, das bei der Hydrolyse das *2,6-Bis-(diphenyl-oxymethyl)-naphtalin* zurücklieferte, wie Schmelzpunkt und Mischprobe sicherstellten.

Bemerkenswert ist nun das Verhalten des roten Kohlenwasserstoffs gegen *Sauerstoff*, unter dessen Einwirkung die Lösung *erst nach vielstündigem Einleiten entfärbt* wird und ein nicht krystallisierendes Oxydationsprodukt liefert. Offenbar haben wir es mit einer ungesättigten Verbindung zu tun, die in ihren Eigenschaften eine Mittelstellung zwischen dem eingangs beschriebenen *Tetraphenyl-p-xylylen* (II) und dem *p,p'-Bis-(diphenylmethyl)-diphenyl* (IIIb) einnimmt:



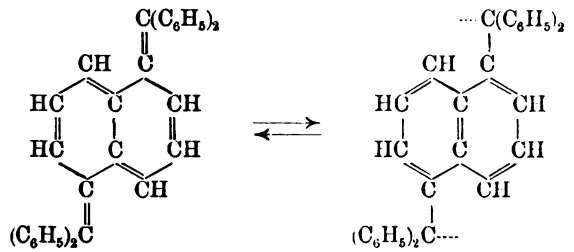
Va Vb

[1]) Über die Darstellungsversuche des *1,8-Bis-(diphenylmethyl)-naphtalins* hoffen wir in Bälde berichten zu können.

Digitized by Google

die also an der Grenze zwischen dem Chinon und Biradikal steht. Richtet man sein Augenmerk auf die Zahl der konjugierten Doppelbindungen, die in den chinoid formulierten Verbindungen II, IIIa und Va die endständigen, reaktionstragenden Kohlenstoffatome verbrücken, so kommt man zu dem Ergebnis, daß das *Naphtochinon-2,6-bis-(diphenylmethid)* (Va) mit seinen *vier* Doppelbindungen auch in der Kettenlänge des konjugierten Systems den Übergang von der Verbindung II mit *drei* Doppelbindungen zur Verbindung IIIa mit *fünf* Doppelbindungen bildet. Es läßt sich also eine Reihe aufstellen, in der mit steigender Zahl der Doppelbindungen parallel der fortschreitenden Farbvertiefung die Sauerstoffempfindlichkeit — entsprechend dem eingangs skizzierten Verhalten der Triarylmethyle — zunimmt.

Das *Bis-diphenylmethid* des noch unbekannten *1,5-Naphtochinons* ähnelt in seinen Eigenschaften dem besprochenen 2,6-Isomeren. Seine rote Lösung mit einem scharf begrenzten Absorptionsstreifen bei etwa 470 mμ entfärbt sich ebenfalls erst nach mehrstündigem Einleiten von Sauerstoff. Der Einführung der beiden Diphenylmethylgruppen in die α-Orte des Naphtalinkerns kommt also nicht die Bedeutung zu wie der Zahl der konjugierten Doppelbindungen zwischen den beiden Radikalatomen, die auch hier vier beträgt:

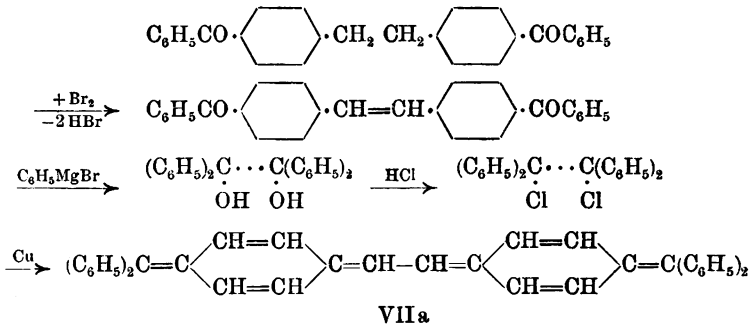


VIa VIb

Weiterhin interessierte in diesem Zusammenhang das Verhalten der Tetraphenyl-polyene mit mehr als fünf Doppelbindungen zwischen den Radikalatomen. Man synthetisierte daher das *p,p'-Bis-(diphenylmethyl)-stilben* auf einem Wege, den das folgende Reaktionsschema andeutet:



Digitized by Google



VIIa

bzw. Diradikalformel VIIb.

Die Enthalogenierung des *Dichlorids* mit Naturkupfer C in Benzol oder besser Chloroform führte zu einer tiefblauen, in dünnen Schichten rotvioletten Lösung (Absorptionsstreifen bei etwa 630 m$\mu$), die undurchsichtige, grünlich glitzernde Kryställchen abschied. Die Konstitution des farbigen Kohlenwasserstoffs (VIIa bzw. VIIb) wurde damit sichergestellt, daß die Umsetzung mit *Phenyljodidchlorid* zum ursprünglichen Dichlorid zurückführte.

Den Erwartungen gemäß ist beim Schütteln des farbigen Kohlenwasserstoffs mit Sauerstoff eine momentane Entfärbung zu beobachten; ein Zeichen dafür, daß die chinoid formulierte Verbindung (VIIa) mit der Brücke von *sechs* Doppelbindungen in der valenztautomeren Form des Biradikals vorliegt. Da fernerhin die ursprüngliche Radikalfarbe nach der Entfärbung der Lösung nicht wiederkommt, so ist daraus zu entnehmen, daß das zweiwertige Radikal keine Assoziationstendenz zeigt, also in der monomolekularen Form in Lösung ist.

Vergleicht man nun die Eigenschaften der besprochenen *Tetraphenyl-polyene* mit der Konstitution und dem Verhalten der eingangs erwähnten *Triarylmethyle*, so kommt man zu dem Ergebnis, daß unter denselben Bedingungen und mit den gleichen Erscheinungen das Elektronenpaar der Äthanbindung und das eine Elektronenpaar der Äthylenbindung gelockert bzw. aufgespalten werden kann. Versuche, den Mechanismus der Addition an ungesättigten Molekeln zu

Digitized by Google

ergründen, werden dieser Anschauung der Valenztautomerie Rechnung tragen müssen.

Zum Schluß sei bemerkt, daß mit den angestellten Überlegungen keineswegs *bewiesen* ist, daß in den ungesättigten Systemen Gleichgewichte zweier valenztautomerer Molekelarten vorliegen. Daneben besteht die andere Möglichkeit, daß die besprochenen Polyene durch je *eine* Molekelart repräsentiert werden, und daß das abgestufte Verhalten nur in der wechselnden Elektronenbeweglichkeit zu suchen ist, vermöge derer erst beim Heranführen des sich addierenden Reagenzes die eine oder die andere Valenzform gebildet wird. Eine Entscheidung zwischen beiden Möglichkeiten liefert vielleicht die Ausdeutung der Absorptionsbanden nach Zahl und Verschiebbarkeit, eine Aufgabe, die in Angriff genommen wird.

## Beschreibung der Versuche.

### A. Naphtalin-Derivate.

Die *Dibenzoyl-naphtaline* wurden nach folgender allgemeinen Arbeitsweise dargestellt: In eine aus 26 ccm Brombenzol und 6 g Magnesium bereitete ätherische Lösung von *Phenylmagnesium-bromid* trägt man 10 g des feingepulverten *Dicyan-naphtalins*[1]) ein und hält das Reaktionsgemisch vier Stunden auf dem Wasserbade im Sieden. Nach dem Zersetzen der Grignardverbindung mit eisgekühlter verdünnter Schwefelsäure und nach dem Verdunsten des Äthers saugt man das *Dibenzoyl-naphtalin* ab und krystallisiert es um.

*1,5-Dibenzoyl-naphtalin.* Aus Eisessig farblose Krystalle vom Schmelzp. 185—186°. Bereits auf anderem Wege[2]) dargestellt.

*1,6-Dibenzoyl-naphtalin.* Aus Eisessig farblose Nädelchen vom Schmelzp. 175—176°. Ausbeute 7 g.

*2,6-Dibenzoyl-naphtalin.* Aus Alkohol farbloses, krystallines Pulver vom Schmelzp. 184—186°. Ausbeute 8 g.

0,1016 g Subst.: 0,3186 g $CO_2$, 0,0457 g $H_2O$.

$C_{24}H_{16}O_2$ Ber. C 85,7 H 4,8 Gef. C 85,5 H 5,0.

[1]) Vgl. Ebert und Merz, B. 9, 604 (1876).

[2]) R. Scholl u. H. Neumann, B. 55, 126 (1922).

Digitized by Google

*2,7-Dibenzoyl-naphtalin.* Aus Benzol + Petroläther farblose Krystalle vom Schmelzp. 171—172°. Ausbeute 7 g.

0,1434 g Subst.: 0,4469 g $CO_2$, 0,0662 g $H_2O$.

$C_{24}H_{16}O_2$ Ber. C 85,7 H 4,8 Gef. C 85,0 H 5,2.

Zur Darstellung der *Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-naphtaline* fügt man zu einer aus 10 g Brombenzol und 1,5 g Magnesium bereiteten Lösung von *Phenylmagnesiumbromid* eine benzolische Suspension von 4 g des *Dibenzoyl-naphtalins*. Es tritt eine lebhafte Reaktion ein, die 3—4 Stunden auf dem Wasserbade im Gang gehalten wird. Nach dem Zersetzen der Lösung mit eiskalter Ammoniumchloridlösung und nach dem Verdunsten des Äthers wird der verbleibende Rückstand abgesaugt und gereinigt. Nach dieser Arbeitsvorschrift erhält man aus dem *1,6-* und *2,7-Dibenzoyl-naphtalin* nichtkrystallisierende Harze, die auch keine krystallisierenden *Dichloride* lieferten, als man sie in trocknen Solventien mit Salzsäuregas unter Zusatz von Acetylchlorid behandelte.

*1,5-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-naphtalin.* Nach dem Verreiben mit Petroläther und nach dem Umkrystallisieren aus Dioxan farblose Krystalle vom Schmelzp. 280° unter Gasentwicklung.

0,1422 g Subst.: 0,4566 g $CO_2$, 0,07315 g $H_2O$.

$C_{36}H_{28}O_2$ Ber. C 87,8 H 5,7 Gef. C 87,6 H 5,8.

Mit konz. Schwefelsäure Rotfärbung. Eine Lösung in Dioxan färbt sich beim Zutropfen von konz. Schwefelsäure erst grün dann rotbraun; fügt man jetzt Dioxan hinzu, dann kehrt die grüne Farbe wieder zurück.

*2,6-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-naphtalin.* Nach dem Verreiben mit Benzol + Petroläther und nach dem Umkrystallisieren aus Dioxan farblose Nädelchen vom Schmelzp. 279—281° unter Gasentwicklung. Ausbeute 2,5 g.

0,1476 g Subst.: 0,4736 g $CO_2$, 0,0774 g $H_2O$.

$C_{36}H_{28}O_2$ Ber. C 87,8 H 5,7 Gef. C 87,5 H 5,9.

Mit konz. Schwefelsäure tiefrote Farbe. Eine Lösung des Glykols in Dioxan färbt sich auf tropfenweise Zugabe von konz. Schwefelsäure sofort rotbraun.

*1,5-Bis-(diphenyl-chlor-methyl)-naphtalin.*

In die siedende Lösung des *1,5-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-naphtalins* in Dioxan leitet man Salzsäuregas ein, wobei das *Dichlorid* ausfällt. Zur Reinigung löst man es aus Xylol um, das mit Salzsäuregas gesättigt ist. Nach dem Absaugen und Nachwaschen mit trocknem

Digitized by Google

Äther + Petroläther erhält man ein weißes Krystallpulver vom Schmelzpunkt 250—251°.

0,1218 g Subst.: 0,0673 g AgCl.

$C_{36}H_{26}Cl_2$ Ber. Cl 13,4 Gef. Cl 13,7.

In geschmolzenem Phenol löst es sich mit grüner Farbe, in konz. Schwefelsäure mit roter Farbe.

*2,6-Bis-(diphenyl-chlor-methyl)-naphtalin.*

In eine Lösung von *2,6-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-naphtalin* in Dioxan, dem etwas Acetylchlorid zugesetzt ist, leitet man Salzsäuregas ein, wobei das *Dichlorid* in farblosen Nädelchen ausfällt. Schmelzpunkt 250—253°.

118,7 mg Subst.: 65,8 mg AgCl.

$C_{36}H_{26}Cl_2$ Ber. Cl 13,4 Gef. Cl 13,7.

Das Dichlorid löst sich in geschmolzenem Phenol mit tiefblauer Farbe, in konz. Schwefelsäure mit tiefroter Farbe.

*1,5-Bis-(diphenyl-methylen)-naphtalin.*

Eine Suspension von 1 g des *Dichlorides* in 100 ccm trocknem Xylol wird unter Stickstoff mit 0,5 g Naturkupfer C einige Tage geschüttelt. Nach dem Filtrieren der siedenden Lösung unter Stickstoff erhält man ein rotes Filtrat mit einem scharfen Absorptionsband bei etwa 470 m$\mu$.[1]) Da die Lösung beträchtliche Mengen des (aus dem Dichlorid durch Hydrolyse entstandenen?) *1,5-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-naphtalins* enthielt, mußte auf eine Reindarstellung des Biradikals vorläufig verzichtet werden.

Eine Lösung des Biradikals entfärbt sich beim Durchleiten von *Sauerstoff* erst nach mehreren Stunden.

*2,6-Bis-(diphenyl-methylen)-naphtalin.*

0,5 g *Dichlorid* in 30 ccm Xylol schüttelt man mit 0,5 g Naturkupfer C unter Stickstoff, wobei sich die Lösung rot färbt; nach einigen Tagen sind abfiltrierte Proben halogenfrei, ein Zeichen dafür, daß die Umsetzung beendet ist. Bei Zugabe von Petroläther zu der unter Stickstoff filtrierten Lösung scheiden sich nach einigem Stehen schwarze, glän-

[1]) Nebenher ist grünliche *Fluorescenz* zu beobachten, die auch nach der Entfärbung der Lösung mit Sauerstoff bestehen bleibt.

Digitized by Google

zende Kryställchen ab, die an der Luft einige Zeit beständig sind und in Xylol wieder mit roter Farbe in Lösung gehen (Absorptionsstreifen bei etwa 500 mμ).

Beim Einleiten von Sauerstoff in die rote Lösung tritt erst nach etwa 10 stündiger Reaktionsdauer (schneller in der Hitze) Entfärbung ein. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels verbleibt ein fester, gelblich gefärbter Rückstand, der nicht krystallisiert zu erhalten war.

Zu einer Lösung des Biradikals läßt man eine Lösung von frisch bereitetem *Phenyljodidchlorid* in Benzol zutropfen, bis die rote Farbe verschwunden ist. Man dampft die Lösung bis auf ein kleines Volumen ein und fügt Petroläther zu, wobei das *Dichlorid* vom Schmelzp. 250—253° ausfällt. Läßt man eine Probe der Lösung an der Luft verdunsten, dann erhält man als Rückstand das durch Hydrolyse gebildete *2,6-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-naphtalin*, das nach dem Umkrystallisieren den Schmelzp. 278—280° zeigt.

## B. Stilben-derivate.

### *p,p'-Dibenzoyl-α,β-diphenyl-äthan.*[1])

Zu einer Lösung von 20 g *α,β-Diphenyläthan* und 50 ccm *Benzoylchlorid* in Schwefelkohlenstoff fügt man portionsweise unter Kühlung 15 g Aluminiumchlorid. Nach beendeter Reaktion (3 Stunden) läßt man das Solvens verdunsten und zersetzt den Rückstand mit Eis und verdünnter Schwefelsäure. Um das überschüssige Benzoylchlorid zu beseitigen, kocht man mit verdünnter Natronlauge, verreibt das Rohketon mit Äther und krystallisiert aus verdünntem Eisessig um. Schmelzp. 174—176°. Ausbeute 33 g.

### *p,p'-Dibenzoyl-stilben.*

Zu einer Lösung von 5 g *p,p'-Dibenzoyl-α,β-diphenyl-äthan* in wenig Nitrobenzol fügt man 1 ccm *Brom* und erhitzt die Mischung etwa 15 Minuten bis zum Sieden, wobei eine lebhafte Bromwasserstoff-Entwicklung zu beobachten

[1]) Verbesserte Arbeitsvorschrift, vgl. G. Wittig u. M. Leo, B. **61**, 854 (1928).

Digitized by Google

ist. Nach dem Erkalten saugt man den krystallinen Niederschlag ab, der nach dem Reinigen mit Xylol halogenfreie, silberglänzende Blättchen vom Schmelzp. 234—235° liefert. Ausbeute 2,5 g.

0,1256 g Subst.: 0,3982 g $CO_2$, 0,0599 g $H_2O$.

$C_{28}H_{20}O_2$ Ber. C 86,6 H 5,2 Gef. C 86,5 H 5,3.

*p,p'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-stilben.*

In eine ätherische Lösung von *Phenylmagnesiumbromid*, die aus 17 g Brombenzol, 2,5 g Magnesium und 70 ccm absolutem Äther bereitet ist, trägt man 10 g feingepulvertes *p,p'-Dibenzoyl-stilben* ein; unter lebhafter Reaktion färbt sich die Lösung grün. Nach 4stündigem Kochen zersetzt man den Kolbeninhalt mit eisgekühlter Ammoniumchlorid-Lösung und läßt das Solvens verdunsten. Verreiben des festen Rückstandes mit Petroläther und Umkrystallisieren aus Benzol führt zu einem farblosen Krystallpulver vom Schmelzp. 208 bis 212°.

0,1334 g Subst.: 0,4300 g $CO_2$, 0,0686 g $H_2O$.

$C_{40}H_{32}O_2$ Ber. C 88,2 H 5,9 Gef. C 87,9 5,8.

Erhitzt man eine Lösung des Glykols in Eisessig zum Sieden, dann tritt eine Grünfärbung auf, die beim Erkalten wieder verschwindet.

*p,p'-Bis-(diphenyl-chlor-methyl)-stilben.*

In eine siedende Lösung von 5 g *p,p'-Bis-(diphenyl-oxy-methyl)-stilben* in Benzol, dem einige Tropfen Acetylchlorid beigefügt sind, leitet man Salzsäuregas ein und läßt dann im Gasstrom erkalten. Das in farblosen Krystallen ausgeschiedene *Dichlorid* saugt man ab, wäscht mit absolutem Äther nach und trocknet es im Vakuum bei 100°. Es schmilzt bei 213—216° unter Dunkelfärbung. Ausbeute 4 g.

0,1030 g Subst.: 0,0494 g AgCl.

$C_{40}H_{30}Cl_2$ Ber. 12,2 Gef. Cl 11,9.

Das Dichlorid löst sich mit blauer Farbe in konz. Schwefelsäure und läßt sich mit Natronlauge zum ursprünglichen Glykol verseifen.

Digitized by Google

*p,p'-Bis-(diphenyl-methylen)-stilben.*
(Stilben-bis-p-diphenylmethyl) (VIIb).

Eine Suspension von 1 g des *Dichlorides* in trockenem (über Phosphorpentoxyd) Chloroform schüttelt man mit Naturkupfer C unter Stickstoff; nach einigen Minuten beobachtet man eine blauviolette Farbe und nach 3 Tagen ist die Enthalogenierung beendet. Nach dem Abfiltrieren der zum Sieden erhitzten Lösung unter Stickstoff und dem Abdestillieren eines Teiles des Solvens scheidet das tiefblau gefärbte Filtrat prachtvoll grünlich glitzernde Kryställchen ab. Dem Benzol und Xylol, in denen das Biradikal schwer löslich ist, erteilt es ebenfalls die tiefblaue Farbe mit dem Absorptionsstreifen bei etwa 630 mμ (gelborange).

Fügt man eine Lösung von *Phenyljodidchlorid* in Benzol zu der Radikallösung, bis Entfärbung eintritt, und läßt man das Chloroform an der Luft verdunsten, dann erhält man (über das primär gebildete *Dichlorid*) das *p,p'-Bis-(diphenyl-oxymethyl)-stilben* vom Schmelzp. 208—212°, das mit dem oben dargestellten keine Schmelzpunktsdepression gibt. Direkt zum *Dichlorid* gelangt man, wenn man die entfärbte Chloroformlösung unter Feuchtigkeitsausschluß aufarbeitet.

Beim Einleiten von Sauerstoff in die Radikallösung entfärbt sich diese momentan, ohne daß ein Wiederkehren der violetten Farbe zu beobachten ist. Das Verjagen des Chloroforms führte zu einem festen, gelben Oxydationsprodukt, das bei 150—155° schmolz, konz. Schwefelsäure eine Grünfärbung erteilt, aber nicht zur Krystallisation zu bringen war. Auch das feste Biradikal zersetzt sich ziemlich schnell (in etwa 20 Minuten) beim Stehen an der Luft, wobei gleichfalls ein gelblicher Rückstand verbleibt.

Digitized by Google

# Teilsynthesen in der Morphinreihe: I. Der Übergang aus der Dihydrothebainon- in die Dihydrokodeinon-Reihe;

von *Clemens Schöpf* und *Theo Pfeifer*.

Mit 1 Figur im Text.

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Bayrischen Akademie der Wissenschaften zu München und dem Institut für organische Chemie der Technischen Hochschule in Darmstadt.]

(Eingelaufen am 13. Oktober 1930.)

Es gelingt sehr leicht, die von $C_4$ nach $C_5$ reichende Sauerstoffbrücke der Morphiumalkaloide durch Anlagerung von zwei Wasserstoffatomen zwischen $C_5$ und dem Äthersauerstoff zu öffnen, wenn in $C_6$ eine Carbonylgruppe oder in $C_6$—$C_7$ eine Kohlenstoffdoppelbindung sich befindet. Im ersteren Falle ist z. B. Natrium- oder Aluminium-amalgam ein geeignetes Reduktionsmittel. Verbindungen der Dihydrokodeinon-Reihe sind so in solche der Dihydrothebainon-Reihe umgewandelt worden.[1]) Im zweiten Falle ist die katalytische Hydrierung geeignet, unter gleichzeitiger Absättigung der Doppelbindung in $C_6$—$C_7$ die Bindung zwischen $C_5$ und dem Äthersauerstoff zu zerreißen. Die Hydrierung von Pseudo-[2]) und Allo-pseudokodein[3]), sowie von ε- und ζ-Methylmorphimethin[4]) zu Phenolbasen, schließlich auch die Hydrierung von Thebain und Dihydrothebain zu Dihydrothebainon[5]) sind Beispiele für diese Reaktion, die ihre Analogie in der Tatsache findet, daß Verbindungen vom Typus des Allyl-alkohols und -äthers bei der katalytischen

[1]) Vgl. H. Wieland u. M. Kotake, A. 444, 88 (1925); E. Ochiai, C. 1929, II, 1545.

[2]) E. Speyer u. H. Wieters, B. 54, 2647 (1921).

[3]) E. Speyer u. W. Krauss, A. 432, 233 (1923).

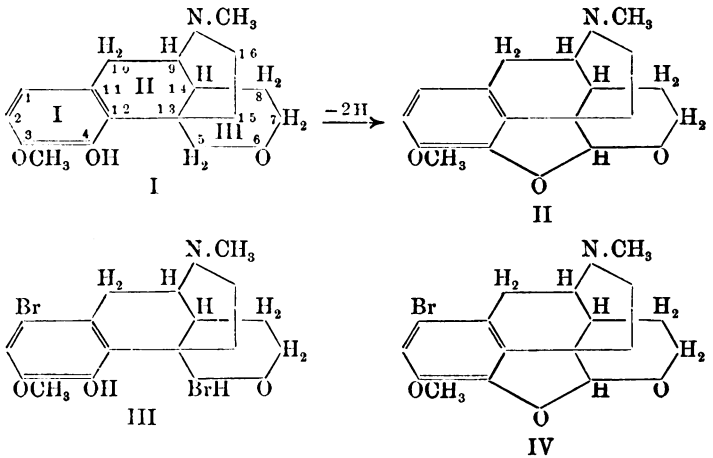
[4]) E. Speyer u. K. Koulen, A. 438, 41 (1924).

[5]) M. Freund u. E. Speyer, B. 53, 2250 (1920); vgl. C. Schöpf u. L. Winterhalder, A. 452, 232 (1927).

Digitized by Google

Hydrierung leicht den Sauerstoff unter Wasser- bzw. Alkoholbildung reduktiv abspalten.[1])

Die umgekehrte Reaktion, der Übergang eines Phenols der Morphinreihe (Phenolhydroxyl in $C_4$) in eine Verbindung mit der Sauerstoffbrücke $C_4$—$C_5$ ist noch nicht durchgeführt worden. Es ist uns jetzt gelungen, für Phenole der Morphinreihe, die das phenolische Hydroxyl in $C_4$ und in $C_6$ eine Carbonylgruppe tragen, wie dies z. B. in I der Fall ist, diesen Übergang in glatter Reaktion zu bewerkstelligen.




Behandelt man *Dihydrothebainon* (I) mit 1 Mol Brom in Eisessig oder einem andern geeigneten Lösungsmittel, so wird es quantitativ in ein schön krystallisiertes Monobromsubstitutionsprodukt übergeführt, dem auf Grund seiner Bildungsweise und wegen der Reaktionsträgheit seines Halogens nur die Formel des *1-Brom-dihydrothebainons* zukommen kann. Es ist offenbar das in para-Stellung zum phenolischen Hydroxyl befindliche reaktionsfähige Wasserstoffatom des Benzolkerns durch Brom ersetzt worden.

Bromiert man diese Verbindung weiter mit 1 Mol Brom oder behandelt man das Dihydrothebainon von vornherein mit 2 Mol Brom in Eisessig, so wird unter Bromwasserstoff-

[1]) Vgl. dazu z. B. F. G. Fischer u. K. Löwenberg, A. **475**, 193 (1929).

Digitized by Google

abspaltung ein weiteres Wasserstoffatom durch Brom ersetzt. Wir haben diese Verbindung (III) nicht isolieren können und daher so weiter gearbeitet, daß wir die wäßrige Lösung ihres Bromhydrates, das ja bei der Bromierung entsteht, in überschüssige Lauge einfließen ließen. Beim Erwärmen scheidet sich aus der Lösung eine alkaliunlösliche, schön krystallisierte Base der Zusammensetzung $C_{18}H_{20}O_3NBr$ aus, die nichts anderes als *1-Brom-dihydrokodeinon* (IV) ist. Sie läßt sich durch katalytische Hydrierung quantitativ in *Dihydrokodeinon* (II) überführen und entsteht andererseits, wie der eine von uns bereits vor längerer Zeit gefunden hatte, in quantitativer Ausbeute, wenn man Dihydrokodeinon in Wasser oder Eisessig mit 1 Mol Brom bromiert. Durch Reduktion mit Zinkstaub in Alkohol wird IV unter Öffnung der Sauerstoffbrücke wieder in 1-Brom-dihydrothebainon zurückverwandelt.

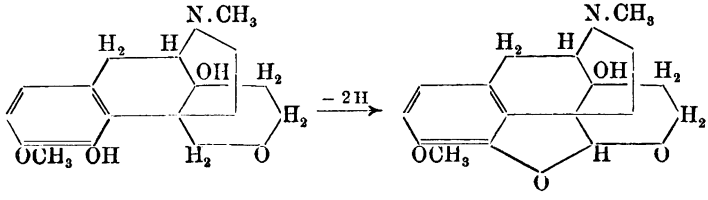
Durch die geschilderte Reaktionsfolge ist die Rückverwandlung von Dihydrothebainon in Dihydrokodeinon mit einer Gesamtausbeute von 75—80 Proc. der Theorie möglich. Die einzig mögliche Deutung des Reaktionsverlaufs ist die, daß nach dem Ersatz des reaktionsfähigsten Wasserstoffatoms der Dihydrothebainonmolekel in $C_1$ die Weiterbromierung ein Wasserstoffatom an $C_5$ neben der Carbonylgruppe ersetzt (III). Die andere mögliche Reaktion — Ersatz eines Wasserstoffatoms in $C_7$ — tritt offenbar nur in untergeordnetem Maße ein. Alkali bildet aus III das Phenolat, das beim Erwärmen unter Abspaltung von Alkalibromid den Ring zum Brom-dihydrokodeinon (IV) schließt.

In ganz analoger Weise und mit gleich guter Ausbeute läßt sich nach Versuchen von Frl. Dr. H. Perrey *Dihydro-oxythebainon* (V) in *Dihydro-oxykodeinon* (VI) überführen. Die Bromierung führt auch hier zuerst zum 1-Brom-dihydro-oxythebainon, das beim Behandeln mit einem weiteren Mol Brom und dann mit Alkali den Ringschluß zum 1-Brom-dihydro-oxykodeinon erleidet, das auch beim Bromieren von Dihydro-oxykodeinon entsteht.[1]) Enthalogenierung durch

[1]) E. Speyer u. K. Sarre, B. **57**, 1409 (1924).

Digitized by Google

katalytische Hydrierung liefert in quantitativer Ausbeute Dihydro-oxykodeinon (VI).




V VI

Die beschriebene Reaktion läßt sich auch am *Sinomenin* durchführen, für das durch die schönen Untersuchungen von H. Kondo[1]) und K. Goto[2]) die Formel VII[3]) bewiesen ist, und unsere Feststellungen am Dihydrothebainon und Dihydro-oxythebainon lassen Beobachtungen verstehen, die K. Goto bereits 1923 gemacht hatte[4]), deren theoretische Deutung aber bis heute noch nicht gelungen ist.

Goto hatte gefunden, daß bei der Bromierung des Sinomenins neben dem *1-Brom-sinomenin* ein „Isomeres" in geringer, wechselnder Menge auftritt. Neuerdings stellen K. Goto und T. Nambo fest[5]), daß dieses „Isobromsinomenin", das nun als *Brom-sinomenein* bezeichnet wird, zwei Wasserstoffatome weniger enthält als 1-Brom-sinomenin. Es wurde dementsprechend bei der Bromierung von Sino-

---

[1]) H. Kondo u. E. Ochiai, A. **470**, 224 (1929).

[2]) K. Goto u. H. Sudzuki, Bull. chem. Soc. Japan **4**, 163, 244 (1929); C. **1929**, II, 1927; **1930**, I, 1311.

[3]) In Wirklichkeit müßte die Formel des Sinomenins nach den A. **452**, 254 Anm. 2 (1927) entwickelten Prinzipien das Spiegelbild von VII sein, da ja Sinomenin und seine Derivate die optischen Antipoden der entsprechenden Morphinderivate sind. Es müßte also die Formel des Sinomenins so geschrieben werden, daß Ring III links und Ring I rechts zu stehen kommt. Um aber den Zusammenhang zwischen der Sinomenin- und der Morphinreihe deutlicher hervortreten zu lassen, schreiben wir durchweg die Projektionsformeln (vgl. S. 163, Anm. 1) der *optischen Antipoden* des Sinomenins und seiner Derivate.

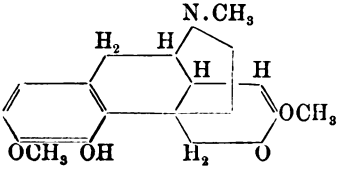
[4]) Journ. chem. Soc. Japan **44**, 815 (1923), im Zentralblatt nicht referiert. K. Goto u. T. Nakamura, Bull. chem. Soc. Japan **4**, 195 (1929); C. **1930**, I, 79.

[5]) Bull. chem. Soc. Japan **5**, 165 (1930); C. **1930**, II, 1085.

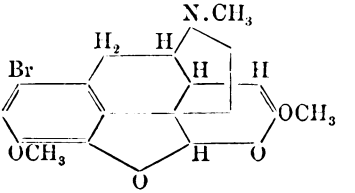
Digitized by Google

menin mit 2 Mol Brom in größerer Ausbeute (40 Proc. der Theorie) erhalten.

Die Eigenschaften des Brom-sinomeneins, die die japanischen Autoren mitteilen, insbesondere das Fehlen der Eisenchloridreaktion, und der Weg, auf dem die Verbindung erhalten wurde, ließen es uns als sehr wahrscheinlich erscheinen, daß sie aus Sinomenin in der gleichen Weise sich bildet wie 1-Brom-dihydrokodeinon aus Dihydrothebainon, d. h. daß in ihr der Sauerstoffring von $C_4$ nach $C_5$ durch Wegnahme zweier Wasserstoffatome geschlossen ist (VIII). Wir haben Brom-sinomenein durch Bromieren von Sinomenin in Eisessig mit 2 Mol Brom und darauffolgende Behandlung mit Natronlauge in der guten Ausbeute von 75 Proc. der Theorie erhalten. Wie wir erwarteten, erwies sich die Verbindung als völlig unlöslich in Alkali. Es kann demnach kein Zweifel sein, daß unsere Vermutung das Richtige trifft, daß also das Brom-sinomenein der optische Antipode des 1-Brom-7-methoxy-kodeinons (VIII) ist. Dem durch Verseifen der Enoläthergruppe von VIII entstehenden Isobrom-sinomeninon (oder Brom-sinomenein-keton)[1]) kommt dementsprechend die Formel IX zu.

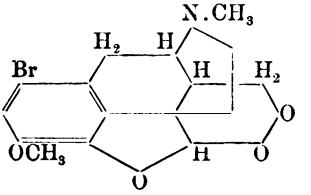



VII




VIII

IX




[1]) Bull. chem. Soc. Japan 5, 165 (1930); C. 1930, II, 1035.

Digitized by Google

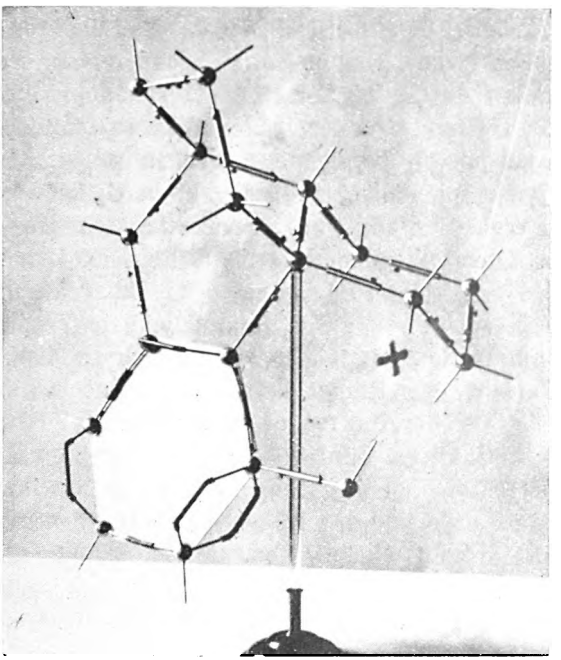
Besonders bemerkenswert ist, daß bei dem Ringschluß in allen untersuchten Fällen in guter Ausbeute nur *eine einzige* Verbindung entsteht, und zwar die, die in ihrer Konfiguration den in der Natur vorkommenden Basen entspricht, während von vorneherein die Bildung *zweier* stereoisomerer Basen möglich erscheint. Von diesen sollte die eine dadurch entstehen, daß das Wasserstoffatom an $C_5$, das am Ring III in *cis*-Stellung zur $-C-C-N.(CH_3)$-Seitenkette steht, am Ringschluß beteiligt ist, die zweite dadurch, daß das Wasserstoffatom in *trans*-Stellung zur Seitenkette reagiert.

Man könnte versucht sein, die Tatsache, daß nur ein Isomeres sich bildet, durch die Annahme zu deuten, daß nur das eine von den beiden ungleichartigen Wasserstoffatomen an $C_5$ durch Brom ersetzt wird und daß dadurch die Richtung des Ringschlusses vorgezeichnet ist. Wir halten diese Deutung aber nicht für befriedigend. Denn einmal erscheint es sehr unwahrscheinlich, daß bei der Bromierung immer eines der beiden Wasserstoffatome an $C_5$ so bevorzugt sein sollte, daß es so gut wie ausschließlich substituiert wird. Dann ist es sehr wohl möglich, daß mit Alkali beide Formen des Bromids III den Ring schließen, wobei das eine Isomere ohne Konfigurationsänderung an $C_5$, das andere unter Waldenscher Umkehrung reagiert. Denkbar wäre auch, daß besonders bei Gegenwart von Alkali beide Isomere leicht ineinander übergehen. In diesem Fall kann man die Konfiguration des zuerst entstehenden Bromids überhaupt nicht für die Richtung des Ringschlusses verantwortlich machen, da es sich dann um ein Gleichgewicht handelte, aus dem immer eine Form durch Ringschluß weggenommen würde. Experimentell ließen sich diese Fragen nicht behandeln, da es uns nicht gelang, aus der Bromierung von Dihydrothebainon und Dihydro-oxythebainon mit 2 Mol Brom *vor* dem Behandeln mit Alkali etwas Krystallisiertes zu isolieren. Wir können also nicht sagen, ob in diesen Lösungen ein sterisch einheitliches Bromid zu mindestens 80 Proc. vorliegt oder ein Gemisch der beiden Stereoisomeren oder ein Gleichgewicht zwischen ihnen. Aber auch so scheint uns eine Deutung, die die Bildung ausschließlich eines Stereoisomeren beim Ringschluß auf die anfängliche Bildung nur eines der zwei sterisch möglichen Formen des Bromids III schieben will, nicht ausreichend.

Wir sind vielmehr der Überzeugung, daß die Tatsache des Ringschlusses in nur *einer* Richtung nur aus der räumlichen Anordnung des Morphinmoleküls zu verstehen ist. In einer früheren Arbeit ist für die Oxykodeinonreihe mit Sicherheit nachgewiesen worden, daß ihr die durch die

Digitized by Google

Projektionsformel V[1]) dargestellte Konfiguration zukommt, das heißt, daß auf der Seite der durch Ring II und III gedachten Ebene, auf der die Seitenkette $—C_{15}—C_{16}—NCH_3—$



steht, auch das Hydroxyl an $C_{14}$ sich befindet. Für die Morphin- und Kodeinreihe ist die gleiche Stellung des Wasserstoffatoms an $C_{14}$ aus Analogiegründen sehr wahrscheinlich. Diese Konfiguration[2]) des völlig hydrierten Morphinskeletts ist in der Figur mit Tetraedermodellen dargestellt.

[1]) Man denkt sich dazu den Ring II und III in die Papierebene projiziert, die durch $C_{13}$, $C_{14}$ und ein drittes Kohlenstoffatom aus den beiden Ringen gelegt wird. Alle Substituenten, die dann *vor* der Papierebene stehen, werden *rechts* von den Kohlenstoffatomen geschrieben, an denen sie sitzen. Es wird dabei willkürlich angenommen, daß bei der Projektion von Ring II und III in der hier durchgeführten Weise die Seitenkette des natürlichen Morphins *vor* die Papierebene zu liegen kommt. Vgl. A. **452**, 254, Anm. 2 (1927).

[2]) Um Mißverständnisse zu vermeiden, möchten wir bemerken, daß in der Arbeit von H. Emde, Helv. XIII, 1035 (1930) unter „Kon-



Digitized by Google

Der Abstand zwischen zwei aliphatisch gebundenen Kohlenstoffatomen und zwei aromatisch gebundenen ist dem röntgenographisch gefundenen Verhältnis 1,54 : 1,42[1]) entsprechend gewählt.

Man erkennt ohne weiteres, daß das Modell spannungsfrei ist und sieht ferner, was hier von besonderem Interesse ist, daß bei allen Zuständen, die Ring III spannungsfrei durchlaufen kann[2]), nur *eines* der beiden Wasserstoffatome an $C_5$, nämlich das mit + bezeichnete, sich in räumlicher Nachbarschaft zum phenolischen Hydroxyl in $C_4$ befindet. Nur dieses in trans-Stellung zur Seitenkette stehende Wasserstoffatom kommt für den Ringschluß sterisch überhaupt in Frage und so erklärt sich zwanglos die Tatsache, daß beim Ringschluß von $C_4$ nach $C_5$ ausschließlich Verbindungen *einer* Konfiguration entstehen. Wir sehen in dem einheitlichen Verlauf der Ringschlußreaktion eine neue starke Stütze für die bereits früher vertretene Auffassung, daß der sauerstoffhaltige Fünfring in den Morphiumalkaloiden in cis-cis-Stellung an den Ring III angegliedert ist, so wie dies die in dieser und den früheren Arbeiten[3]) verwendeten Projektionsformeln wiedergeben.

Wenn es nun noch gelingt, die räumliche Stellung des Hydroxyls an $C_6$ bzw. $C_8$ in den isomeren Morphinen und Kodeinen zu ermitteln, dann ist die Frage nach der Konfiguration der Morphiumalkaloide restlos beantwortet. Es bleibt dann nur noch übrig, den Anschluß des optisch aktiven Morphins an das System der optisch aktiven Amino- und Oxysäuren durchzuführen, eine Aufgabe, die im Prinzip am richtigsten wohl so zu lösen wäre, daß man das asym-

---

figuration" das optische Drehungsvermögen der asymmetrischen Kohlenstoffatome der Morphiumalkaloide verstanden wird, während wir unter Konfiguration die räumliche Anordnung der Substituenten an den asymmetrischen Kohlenstoffatomen verstehen.

[1]) Vgl. K. Lonsdale, Proceed. Roy. Soc., London Serie A. **123**, 494 (1929).

[2]) In der Figur ist nur eine der möglichen spannungsfreien Formen des Rings III wiedergegeben.

[3]) A. **452**, 211; **458**, 148 (1927).

Digitized by Google

metrische Kohlenstoffatom 9 der Morphiumalkaloide, das durch den Stickstoff, ein Wasserstoffatom und den Dioxybenzylrest (Ring I) substituiert ist, mit dem analog substituierten asymmetrischen Kohlenstoffatom des optisch aktiven Dioxy-phenylalanins in Beziehung setzt.

## Beschreibung der Versuche.

*1-Brom-dihydrothebainon.*

1. *Aus Dihydrothebainon* (I). 30 g bei 120—130° im Vakuum getrocknetes Dihydrothebainon[1]), dessen Reinheit durch die quantitative Darstellung des Oxims vom Schmelzpunkt 245° kontrolliert worden war, werden in 300 ccm Eisessig gelöst mit 16 g Brom in 150 ccm Eisessig tropfenweise unter starkem Rühren bei etwa 15° versetzt. Das Brom wird fast augenblicklich verbraucht. Man dampft im Vakuum zur Trockne, nimmt den Rückstand mit 200 ccm Wasser auf und versetzt mit 35 g Jodkali. Es krystallisieren 43,5 g reines 1-Brom-dihydrothebainon-jodhydrat vom Schmelzp. 215° (unter Aufschäumen; ab 198—200° Sintern und allmähliche Dunkelfärbung) aus. Die Base wird daraus durch Ammoniak in Freiheit gesetzt, die amorphe Fällung abgesaugt, im Exsiccator getrocknet und mit Essigester angerieben, wobei sie krystallisiert. Schmelzp.: 127° Aufschäumen, bei 167° Durchschmelzen. Die Base läßt sich aus der 9fachen Menge Essigester umkrystallisieren und hält $^1/_2$ Mol Krystall-Essigester sehr fest.

0,5860 g Subst. verloren bei 120° u. 10 mm 0,642 g.

$C_{18}H_{22}O_3NBr + {}^1/_2\,C_4H_8O_2$ (424,2)

Ber. 10,37 Proc. Essigester Gef. 10,96 Proc. Essigester.

Die getrocknete Base schmilzt scharf bei 167° ohne vorhergehendes Sintern.

3,072 mg getrocknete Subst.: 0,643 mg Br.

$C_{18}H_{22}O_3NBr$ (380,1) Ber. Br 21,02 Gef. Br 20,93.

Das *Bromhydrat* der Base gibt bei 100—112° unter Aufschäumen sein Krystallwasser ab, um bei 210—215° unter nochmaligem Aufschäumen endgültig zu schmelzen. Das *Oxim* schmilzt bei 178—180° unter Aufschäumen (Sintern ab 168°).

[1]) Dargestellt nach M. Freund u. E. Speyer, B. 53, 2261 (1920).



Digitized by Google

2. *Aus 1-Brom-dihydrokodeinon* (IV). 1,9 g 1-Brom-dihydrokodeinon werden in 100 ccm Alkohol mit 2 g Zinkstaub und der Lösung von 2 g Ammonchlorid in 10 ccm Wasser 3 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Lösung scheidet nach dem Abfiltrieren des Zinkstaubs und Eindampfen auf Zusatz von Ammoniak eine Fällung aus, die aus Essigester umkrystallisiert bei etwa 120° aufschäumt, um bei 164—165° endgültig zu schmelzen (Mischprobe). Ausbeute 0,9 g. Die Base ist in überschüssigem Alkali spielend löslich.

*1-Brom-dihydrokodeinon* (IV).

1. *Aus Dihydrothebainon* (I). Die Bromierung erfolgt in der angegebenen Weise, nur daß 2 Mol Brom zur Anwendung kommen, von denen auch das zweite rasch unter Bromwasserstoffentwicklung verbraucht wird. Man dampft im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in wenig Wasser auf und gießt in überschüssige, eisgekühlte 7 n-Lauge. Beim Erwärmen geht die schmierige Fällung zu 75—80 Proc. der Theorie in krystallisiertes 1-Brom-dihydrokodeinon vom Schmelzp. 201° über. Beim Umkrystallisieren aus Alkohol erscheint die Substanz in schönen glänzenden Nadeln vom Schmelzp. 205—207°.

3,572, 5,070 mg Subst.: 1,775, 2,380 mg $H_2O$, 7,540, 10,610 mg $CO_2$.

| | | | |
|---|---|---|---|
| $C_{18}H_{20}O_3NBr$ (378,1) | Ber. | C 57,13 | H 5,33 |
| | Gef. | „ 57,57, 57,07 | „ 5,56, 5,25. |

Die Substanz ist in Alkali völlig unlöslich und gibt starke Beilsteinreaktion. Vierstündiges Kochen mit konz. alkoholischem Kali spaltet kein Halogen ab. Das in üblicher Weise dargestellte, schön krystallisierte *Bromhydrat* schmilzt bei 217—218° (Sintern ab 215°). Die Überführung von Dihydrothebainon in 1-Bromdihydrokodeinon gelingt auch in Chloroform oder Methanol als Lösungsmittel bei der Bromierung. Die Reaktionstemperatur bei der Bromierung kann in weiten Grenzen (0—80°) variiert werden ohne wesentliche Änderung des Resultates.

2. *Aus 1-Brom-dihydrothebainon.* Während die Bromierung der 1-Bromdihydrothebainon-*base* auch in Eisessig

Digitized by Google

nicht ganz glatt verläuft, läßt die Substanz sich in Form ihrer Halogenide ohne weiteres weiterbromieren.

2,8 g bei 140° im Vakuum getrocknetes 1-Bromdihydrothebainon-bromhydrat werden in 30 ccm Methanol gelöst. Dazu läßt man eine Lösung von 1 g Brom in 15 ccm Methanol langsam zutropfen. Zum Schluß wird so lange auf 35° erwärmt, bis das Brom verbraucht ist. Die Weiterverarbeitung erfolgt in der unter 1 angegebenen Weise. Ausbeute 1,8 g (80 Proc. der Theorie) reines 1-Brom-dihydrokodeinon.

3. *Aus Dihydrokodeinon* (II). Man löst Dihydrokodeinon in verdünnter Essigsäure oder Eisessig und gibt die berechnete Menge Brom mit Eisessig verdünnt tropfenweise unter gutem Rühren und unter Kühlung mit Eiswasser zu. Das Brom wird sofort verbraucht. Fällen mit Alkali oder Ammoniak liefert das 1-Brom-dihydrokodeinon in quantitativer Ausbeute mit den angegebenen Eigenschaften. Die Mischprobe mit den nach 1 und 2 dargestellten Präparaten gibt keine Depression.

Die Enthalogenierung zu Dihydrokodeinon erfolgt leicht, wenn 3,8 g in 50 ccm 2 n-Essigsäure unter Zusatz von 6 g krystallisiertem Natriumacetat, 6 ccm einer 1-proc. Palladiumchlorür-Lösung und etwas Gummi arabicum unter Wasserstoff geschüttelt werden. Nach 3 Stunden ist die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Natronlauge fällt in quantitativer Ausbeute Dihydrokodeinon vom Schmelzp. 193—194°.

Aus Dihydrokodeinon und Chlorwasser bei 0° wird das 1-Chlordihydrokodeinon erhalten, das nach zweimaligem Umkrystallisieren aus Methanol bei 177—178° konstant schmilzt.

*1-Brom-dihydro-oxythebainon* (H. Perrey).

Die Bromierung des Dihydro-oxythebainons (V)[1] erfolgt nach der für das Dihydrothebainon angegebenen Vorschrift. Die mit Ammoniak amorph ausfallende Base wird durch Versetzen der essigsauren Lösung mit Bromkali als Brom-

[1] Dargestellt nach M. Freund u. E. Speyer, J. pr. [2] 94, 173 (1916).

Digitized by Google

hydrat krystallisiert erhalten. Das Salz schmilzt nach dem Umkrystallisieren aus Wasser bei etwa 100°, wird wieder fest und schmilzt bei 190—191° endgültig unter Aufschäumen.

*1-Brom-dihydro-oxykodeinon* (H. Perrey).

1. Beim Bromieren von trocknem *Dihydro-oxythebainon* mit 2 Mol Brom in Eisessig wird bei 20° das erste Mol rasch, das zweite langsamer aufgenommen. Die Verarbeitung der Eisessiglösung erfolgt in der beim 1-Brom-dihydrokodeinon angegebenen Weise. Ausbeute 75—80 Proc. der Theorie an alkaliunlöslichem 1-Brom-dihydro-oxykodeinon vom Schmelzp. 174—176°, der noch dem Umkrystallisieren aus Alkohol auf 181—184° (Speyer gibt[1]) 182° an) steigt.

Das Bromhydrat schmilzt bei 226—227°.

2. *1-Brom-dihydro-oxythebainon-bromhydrat* nimmt in Eisessig ein weiteres Mol Brom auf und gibt nach dem üblichen Aufarbeiten mit Alkali das alkaliunlösliche 1-Brom-dihydro-oxykodeinon von den angegebenen Eigenschaften.

3. Aus *Dihydro-oxykodeinon* ist die 1-Bromverbindung[1]) bereits von E. Speyer dargestellt worden. Wir haben die Verbindung nach seinen Angaben dargestellt. Das in quantitativer Ausbeute erhaltene Rohprodukt schmilzt wie das beim Ringschluß erhaltene bei 174—176°. Der Schmelzpunkt steigt nach dem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol auf 181—184°. Die Enthalogenierung ist ebenfalls bereits von Speyer mit katalytisch erregtem Wasserstoff durchgeführt worden. Wir haben sie in der beim 1-Brom-dihydrokodeinon beschriebenen Weise bewerkstelligt und Dihydro-oxykodeinon vom Schmelzp. 219 bis 221° in quantitativer Ausbeute erhalten.

*1-Brom-sinomenin.*

Den Angaben von Goto und Nambo haben wir nur hinzuzufügen, daß man Brom-sinomenin auch beim Bromieren von Sinomeninbase in Eisessig glatt erhält und daß es aus trocknem Benzol ohne Krystallösungsmittel mit dem scharfen Schmelzp. 188—189° krystallisiert. Aus 50-proc. Alkohol umkrystallisiert schäumt es dagegen bei 150° auf, ohne eigentlich zu schmelzen; bei 188° sieht man deutlich das endgültige Herunterschmelzen.

Für das *Bromhydrat* fanden wir den Zersetzungsp. 227—230°; Goto gibt 232° an.

[1]) E. Speyer u. K. Sarre, B. 57, 1417 (1924).

Digitized by Google

*1-Brom-sinomenein* (VIII).

Die Verbindung wird in guter Ausbeute erhalten, wenn man 1,1 g Sinomenin in 25 ccm Eisessig mit 2 Mol Brom in 20 ccm Eisessig bei anfangs 15°, später 35°, unter gutem Rühren bromiert, die Lösung im Vakuum bei höchstens 40° Wasserbadtemperatur auf ein kleines Volumen einengt, mit Wasser aufnimmt und in überschüssiges Alkali gießt. Nach dem Erwärmen auf 80° sind 75 Proc. der Theorie Bromsinomenein vom Zersetzungsp. 212° durch Ausschütteln mit Chloroform zu isolieren. Nach dem Umkrystallisieren aus absolutem Alkohol liegt der Zersetzungspunkt konstant bei 213° (Goto gibt 217° an).

4,713 mg Subst. (bei 100° im Vakuum getrocknet; Abnahme 0,3 Proc.): 9,670 mg $CO_2$, 2,120 mg $H_2O$.

$C_{19}H_{20}O_4NBr$ (406,2) Ber. C 56,13 H 4,96 Gef. C 55,96 H 5.03.

Die Verbindung ist in Alkali völlig unlöslich und gibt keine Eisenchloridreaktion.

Der Firma C. H. Boehringer Sohn A. G. in Niederingelheim sind wir für die Überlassung von Thebain und Sinomenin zu großem Dank verpflichtet.

---

# Darstellung und Eigenschaften des Dihydro-meta-kodeinons;

von *Clemens Schöpf* und *Hertha Perrey*.

[Aus dem Institut für organische Chemie der Techn. Hochschule Darmstadt.]

(Eingelaufen am 13. Oktober 1930.)

In einer früheren Arbeit hat der eine von uns nachgewiesen, daß das *Thebainon*, das Pschorr durch Reduktion des Thebains mit Zinnchlorür und konz. Salzsäure erhalten hatte[1]), seine Entstehung einer Pinakolin-Umlagerung

[1]) B. **38**, 3160 (1905).

Digitized by Google

verdankt, und daß ihm Formel I zukommt.[1]) Damit war gezeigt, daß Dihydrothebainon, Oxythebainon und Dihydrooxythebainon, die alle noch das Kohlenstoffgerüst der Morphiumalkaloide besitzen, sich nicht von dem Thebainon Pschorrs ableiten. Aus dieser Erkenntnis ergab sich der Vorschlag, das Thebainon von Pschorr, als „Meta-thebainon" zu bezeichnen, ein Vorschlag, der bis jetzt nur deshalb nicht durchgeführt werden mußte, weil das mit dem Thebainon von Pschorr isomere wahre Thebainon der Formel II, von dem sich die obenerwähnten drei Substanzen ableiten, noch nicht bekannt war.

Inzwischen ist es uns gelungen, das wahre Thebainon (II) aufzufinden[2]) und damit ergibt sich zwingend die Notwendigkeit, die Bezeichnung Thebainon dieser Verbindung zu geben, wenn man nicht die ganze Nomenklatur der Thebainderivate umwerfen will. Für das „Thebainon" von Pschorr werden wir daher von jetzt ab die Bezeichnung *Meta-thebainon*, für sein Dihydroderivat, das bisher „Thebainol" hieß, die Bezeichnung *Dihydro-meta-thebainon* usw. ausschließlich benutzen.

Der Umstand, daß den Verbindungen der Meta-thebainon-Reihe ein anderes Kohlenstoffgerüst zugrunde liegt, als den Verbindungen der Morphin-Reihe, veranlaßte uns zu prüfen, ob die in der vorstehenden Mitteilung beschriebene Ringschlußreaktion auch in der Meta-thebainon-Reihe durchführbar ist. Das ist in der Tat der Fall. Die Reaktion, die wir am Beispiel des *Dihydro-meta-thebainons* (III)[3]) untersucht haben, verläuft im wesentlichen genau so wie in der Morphinreihe. Es bildet sich zuerst die 1-Bromverbindung, die dann weiter in $C_5$ substituiert wird, worauf beim Behandeln mit Alkali der Ringschluß zu einer alkali-unlöslichen Verbindung erfolgt, die wir als *Brom-dihydro-meta-kodeinon* bezeichnen. Der einzige Unterschied gegenüber den Verbindungen der

[1]) C. Schöpf u. F. Borkowsky, A. 458, 148 (1927).

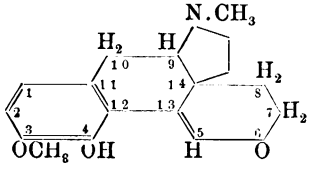
[2]) Noch unveröffentlicht; erscheint in dieser Zeitschrift.

[3]) Die räumliche Stellung des Wasserstoffatoms an $C_{13}$ ist nicht bekannt; die Stellung der Seitenkette ist dieselbe wie in der Morphinreihe.

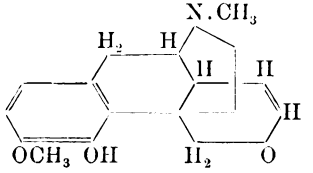
Digitized by Google

Morphinreihe ist der, daß hier das Wasserstoffatom an $C_5$ so leicht durch Brom ersetzt wird, daß auch bei der Bromierung mit 1 Mol Brom ein Teil des Ausgangsmaterials schon in die 1,5-Dibromverbindung und damit nach dem Behandeln mit Alkali in 1-Brom-dihydro-meta-kodeinon übergeht. Eine entsprechende Menge von III bleibt dabei unangegriffen. Aus diesem Grunde haben wir auf die Isolierung des Zwischenproduktes 1-Brom-dihydro-meta-thebainon hier verzichtet.

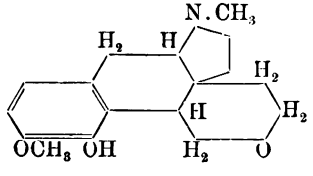
Das gut krystallisierte Brom-dihydro-meta-kodeinon geht bei der katalytischen Hydrierung über in das gleichfalls ausgezeichnet krystallisierte *Dihydro-meta-kodeinon* (IV)[1]), ein Isomeres des Dihydrokodeinons und Meta-thebainons, das völlig alkali-unlöslich ist und keine Eisenchloridreaktion zeigt. Durch Natriumamalgam wird es wieder in Dihydro-meta-thebainon (III) zurückverwandelt.



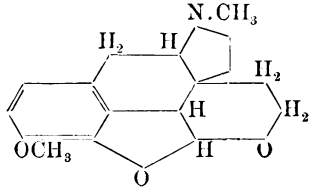

I




II




III




IV

Die bemerkenswerteste Eigenschaft des Dihydro-meta-kodeinons ist, daß es beim Behandeln mit Säure oder Alkali leicht in das isomere Meta-thebainon (I) übergeht.[2]) Offenbar ist die Bildung des Meta-thebainons mit der fortlaufenden Konjugation von Benzolkern, Kohlenstoff-Doppel-

[1]) In IV ist die räumliche Lage der Wasserstoffatome in $C_{13}$ und $C_5$ unbekannt.

[2]) Dihydrokodeinon ist gegen Säure und Alkali stabil.

Digitized by Google

bindung und Carbonyl so begünstigt, daß sich das Dihydro-meta-kodeinon immer dann unter Energieabgabe in dieses umlagert, wenn man z. B. durch Behandeln mit Säure oder Alkali, wobei eine Addition an den Äthersauerstoff oder die Carbonylgruppe die primäre Reaktion sein dürfte, dem Molekül die nötige Aktivierungsenergie zuführt. Besonders leicht lagert konz. Schwefelsäure um; Dihydro-meta-kodeinon löst sich daher in konz. Schwefelsäure schon in der Kälte mit der tiefroten Farbe des Meta-thebainons. Konz. Salzsäure löst dagegen in der Kälte farblos; erst beim Erhitzen tritt der Übergang in Meta-thebainon und damit die Halochromie ein.

Sehr leicht vollzieht sich beim Oximieren von Dihydro-meta-kodeinon der Übergang in Meta-thebainon. Zwar gelingt es beim vorsichtigen Arbeiten in der Kälte, das Oxim des Dihydro-meta-kodeinons in quantitativer Ausbeute zu erhalten. Erwärmt man jedoch bei der Darstellung, so entsteht zu mehr als der Hälfte das von Pschorr schon dargestellte Meta-thebainon-oxim. Hier ist offenbar die Oximierung an der Carbonylgruppe der Vorgang, der, zusammen mit der erhöhten Temperatur, die Aktivierungsenergie für die Isomerisation des Dihydro-meta-kodeinons liefert.

## Beschreibung der Versuche.

*1-Brom-dihydro-meta-kodeinon.*

4,7 g getrocknetes, über das Perchlorat gereinigtes Dihydro-meta-thebainon[1]) werden in 50 ccm absolutem Methanol gelöst und bei Zimmertemperatur im Laufe von 4 Stunden mit einer Lösung von 5,0 g Brom in 50 ccm Methanol allmählich versetzt. Wenn alles Brom aufgenommen ist, wird im Vakuum zur Trockne verdampft, der Rückstand in wenig Wasser gelöst und in überschüssiges Alkali gegeben. Nach dem Aufkochen wird die krystalline Fällung abgesaugt. Man erhält 2,65 g 1-Brom-dihydro-meta-kodeinon vom Schmelzp. 238—242°. Nach einmaligem Umkrystallisieren

[1]) = „Thebainol", vgl. A. 458, 170 (1927).

Digitized by Google

aus einem Chloroform–Alkoholgemisch schmilzt die Substanz konstant bei 241—246°. Sie ist in Alkali völlig unlöslich.

4,652 mg Subst.: 9,820 mg $CO_2$, 2,16 mg $H_2O$. — 3,476 mg Subst.: 0,749 mg Br.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{18}H_{20}O_3NBr$ (378,2) | Ber. | C 57,14 | H 5,33 | Br 21,16 |
| | Gef. | „ 57,57 | „ 5,19 | „ 21,55. |

Die gleiche Substanz entsteht beim analogen Bromieren in Eisessig, wobei die Ausbeute aber im allgemeinen schlechter ist, sowie auch schon, wenn auch nur in sehr geringer Menge, beim Bromieren von Dihydro-meta-thebainon mit nur 1 Mol Brom.

*Dihydro-meta-kodeinon* (IV).

Eine Lösung von 3,2 g Brom-dihydro-meta-kodeinon in 20 ccm verdünnter Essigsäure wird unter Zusatz von 1 ccm 5-proc. Gummi-arabicum-Lösung und 10 ccm 1-proc. Palladiumchlorür-Lösung unter Wasserstoff geschüttelt, wobei im Laufe von 2 Stunden 238 ccm (korr.) Wasserstoff statt der berechneten 206 ccm aufgenommen werden. Die vom Palladium abfiltrierte Lösung wird mit Natronlauge gefällt. Die in Nadeln auskrystallisierende Substanz schmilzt aus Methanol umkrystallisiert nicht ganz scharf, aber konstant bei 196—201°. Ausbeute quantitativ.

Zur Analyse wurde im Hochvakuum bei 100° über $P_2O_5$ getrocknet. Abnahme 0,5 Proc.

4,391 mg Subst.: 11,620 mg $CO_2$, 2,76 mg $H_2O$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{18}H_{21}O_3N$ (299,2) | Ber. | C 72,20 | H 7,07 | Gef. C 72,17 H 7,03. |

Dihydro-meta-kodeinon löst sich in konz. Schwefelsäure mit tiefroter Farbe, in konz. Salzsäure farblos.

Das *Oxim* des Dihydro-meta-kodeinons wird in quantitativer Ausbeute erhalten, wenn man die Lösung von 0,1 g Dihydro-meta-kodeinon und 0,03 g Hydroxylaminchlorhydrat in 5 ccm Wasser 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen läßt. Das mit Ammoniak gefällte Oxim schmilzt roh bei 170—174°, nach dem Umkrystallisieren aus Methanol bei 176—180°.

Digitized by Google

4,479 mg Subst. (bei 100° im Hochvakuum kein Gewichtsverlust): 11,325 mg $CO_2$, 2,89 mg $H_2O$. — 3,051 mg Subst.: 0,233 ccm N (22°, 754 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{18}H_{22}O_3N_2$ (314,2) | Ber. | C 68,76 | H 7,05 | N 8,92 |
| | Gef. | „ 68,96 | „ 7,22 | „ 8,77. |

Beim Behandeln von Dihydro-meta-kodeinon mit Hydroxylaminchlorhydrat-Lösung in der Wärme, entsteht neben Dihydro-meta-kodeinon-oxim das Meta-thebainon-oxim.

0,5 g Dihydro-meta-kodeinon werden mit einer Lösung von 0,15 g Hydroxylaminchlorhydrat in 10 ccm Wasser $^1/_4$ Stunde auf 50° erwärmt. Die erkaltete Lösung scheidet beim Versetzen mit Ammoniak einen weißen, krystallisierten Niederschlag aus, der bei 175—180° schmilzt (0,45 g). Die fraktionierte Krystallisation aus Methanol ergibt als schwerer löslichen Anteil 0,15 g Dihydro-meta-kodeinon-oxim vom Schmelzp. 176—180°. Das Oxim gibt seiner Konstitution entsprechend in alkoholischer Lösung mit Eisenchlorid keine Färbung, ebenso keine Diazoreaktion.[1]) Dihydro-kodeinon-oxim verhält sich analog.

Aus dem in Methanol leichter löslichen Anteil werden 0,28 g Meta-thebainon-oxim vom Schmelzp. 200—203° (Mischprobe mit Kontrollpräparat) erhalten.

4,688 mg Subst. (bei 100° im Hochvakuum kein Gewichtsverlust): 11,785 mg $CO_2$, 3,00 mg $H_2O$. — 3,172 mg Subst.: 0,243 ccm N (22°, 754 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{18}H_{22}O_3N_2$ (314,2) | Ber. | C 68,76 | H 7,05 | N 8,92 |
| | Gef. | „ 68,56 | „ 7,16 | „ 8,79. |

Die alkoholische Lösung dieses Oxims gibt mit Eisenchlorid dieselbe Rotfärbung und auch die Diazoreaktion in gleicher Stärke wie Meta-thebainon-oxim.

*Dihydro-meta-thebainon* (III) *aus Dihydro-meta-kodeinon* (IV).

1,0 g Dihydro-meta-kodeinon werden in 20 ccm absolutem Alkohol mit 15 g 4-proc. Natriumamalgam so lange zum Sieden erhitzt (1 Stunde), bis eine Probe des Reaktions-

[1]) Beim Versetzen einer Lösung in verdünnter Essigsäure mit einer Lösung von p-Nitro-phenyl-diazoniumchlorid.

Digitized by Google

produktes in Alkali völlig löslich ist. Die von Quecksilber getrennte Lösung wird im Vakuum zur Trockne gebracht, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und eine kleine Menge (0,06 g) einer alkaliunlöslichen Substanz durch Ausschütteln der mit überschüssigem Alkali versetzten Lösung mit Chloroform entfernt. In die wäßrig-alkalische Lösung wird dann Kohlendioxyd eingeleitet, die harzig ausfallende Base in Äther aufgenommen und der nach dem Verdampfen des Äthers verbleibende, amorphe Rückstand durch Überführen in das Perchlorat vom Schmelzp. 245° und das Semicarbazon vom Schmelzp. 215—216° mit Dihydro-meta-thebainon identifiziert (Mischprobe).

*Meta-thebainon* (I) *aus Dihydro-meta-kodeinon* (IV).

*1. Mit konz. Salzsäure.* 0,1 g Dihydro-meta-kodeinon werden mit 3 ccm konz. Salzsäure im Bombenrohr 1 Stunde auf 100° erhitzt. Die Lösung färbt sich dabei tiefrot. Die Salzsäure wird im Vakuum weggenommen. Der Rückstand ist im Überschuß von Natronlauge mit rotgelber Farbe völlig löslich. Man leitet Kohlendioxyd ein und schüttelt mit Chloroform aus. Der Chloroformrückstand (0,07 g) krystallisiert beim Anreiben mit Methanol und schmilzt bei 110—115°. Der Mischschmelzpunkt mit Meta-thebainon vom Schmelzp. 115—119° gibt keine Depression.

*2. Mit Alkali.* 0,2 g Dihydro-meta-kodeinon werden in 10 ccm 2 n-Natronlauge 3 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das Alkali färbt sich allmählich gelbrot. Durch Absaugen werden 0,15 g Base unverändert zurückgewonnen. Das Meta-thebainon wird durch Einleiten von Kohlendioxyd und Ausschütteln mit Chloroform gewonnen und krystallisiert beim Anreiben mit Methanol (0,05 g). Schmelzpunkt und Mischprobe sowie die Halochromie mit konz. Salzsäure zeigen die Identität mit Meta-thebainon.

Digitized by Google

# Über die Einwirkung von Verbindungen der Diazomethan-Reihe auf Thionester. Über eine Synthese von Keten-mercaptolen, -acetalchloriden und -thioacetalchloriden. Diphenyl-diazomethan als „freies Radikal“;

von *Alexander Schönberg* und *L. v. Vargha.*

[Aus dem Organischen Laboratorium der Technischen Hochschule Berlin.]

(Eingelaufen am 15. Oktober 1930.)

## I.

Vor einiger Zeit hat der eine von uns[1]) zwei Methoden zur Darstellung von Verbindungen der Äthylen-sulfid-Reihe publiziert (vgl. Schema A und B). In Fortsetzung dieser Untersuchungen teilen wir im folgenden einen neuen Weg in dieses schwer zugängliche Gebiet mit.

$$2\,Ar_2C{:}S + 2\,Ar'MgJ \longrightarrow Ar_2C\!\!<\!\!\begin{matrix}CAr_2\\ S\end{matrix} + Ar'.Ar' + MgJ_2 + MgS \quad \text{(A)}$$

$$2\,Ar_2C{:}S + Mg + MgJ_2 \longrightarrow Ar_2C\!\!<\!\!\begin{matrix}CAr_2\\ S\end{matrix} + MgJ_2 + MgS \quad \text{(B)}$$

Es hat sich gezeigt, daß Verbindungen der Diaryl-diazomethan-Reihe (I) mit Trithiokohlensäure-arylestern (II), Thion-chlorkohlensäure-arylestern (III) und Dithio-chlorkohlensäure-arylestern (IV) sich umsetzen, wobei unter Stickstoffentwicklung Verbindungen der Äthylensulfid-Reihe entstehen (V—VII).

$$\underset{\text{I}}{Ar_2C{:}(N_2)} + \underset{\text{II}}{S{:}C(SAr)_2} \longrightarrow \underset{\text{V}}{Ar_2C\!\!<\!\!\begin{matrix}C(SAr)_2\\ S\end{matrix}} + N_2$$

$$\text{I} + S{:}C\!\!<\!\!\begin{matrix}OAr'\\ Cl\end{matrix} \rightarrow Ar_2C\!\!<\!\!\begin{matrix}C\!\!<\!\!\begin{matrix}O.Ar'\\ Cl\end{matrix}\\ S\end{matrix} \quad \text{III} \qquad \text{VI}$$

$$\text{I} + S{:}C\!\!<\!\!\begin{matrix}SAr'\\ Cl\end{matrix} \rightarrow Ar_2C\!\!<\!\!\begin{matrix}C\!\!<\!\!\begin{matrix}S.Ar'\\ Cl\end{matrix}\\ S\end{matrix} \quad \text{IV} \qquad \text{VII}$$

[1]) A. Schönberg, A. 454, 37 (1927) und A. Schönberg u. O. Schütz, B. 60, 2351 (1927).

Digitized by Google

Diese Reaktionen sind insofern analogielos, als es bisher niemals gelungen ist, mit Estern (gleich welcher Art) oder mit Thion- oder mit Thiol-estern einen analogen Umsatz durchzuführen, obwohl es an diesbezüglichen Versuchen nicht gefehlt hat.[1])

Zur Beantwortung der Frage, wie es zu erklären ist, daß zwar Verbindungen der Diazomethan-Reihe mit gewissen *Thion*estern reagieren, nicht aber mit den entsprechenden O-Analogen, verweisen wir auf eine Hypothese von Meerwein, Bersin und Burneleit[2]): „Der Umstand, daß das Thiobenzophenon nach Beobachtungen von Staudinger im Gegensatz zum Benzophenon auch bei Abwesenheit von Katalysatoren mit aliphatischen Diazoverbindungen reagiert, kann in der Weise gedeutet werden, daß die Thio-carbonyl-Verbindungen ebenso wie die übrigen Schwefelverbindungen weit leichter polarisierbar sind, als die entsprechenden Sauerstoffverbindungen."

## II.

Die obenerwähnten Verbindungen der Äthylensulfid-Reihe (V, VI, VII) gehen leicht unter Verlust des Ringschwefelatoms in die ihnen entsprechenden Äthylenverbindungen (VIII, IX, X) über. Es entstehen Derivate der Keto-ketene, und zwar ihre Mercaptole (VIII), Chloracetale (IX) und Chlor-thio-acetale (X).[3]) Hierdurch wird eine fühlbare Lücke ausgefüllt, denn Verbindungen dieser Art sind bisher noch nicht beschrieben worden.[4])

$Ar_2C{=}C(SAr)_2$ — VIII

$Ar_2C{=}C(OAr')Cl$ — IX

$Ar_2C{=}C(SAr')Cl$ — X

[1]) Diphenyl-diazomethan reagiert z. B. mit Chlorkohlensäure-äthylester und Benzoesäure-dithio-äthylester nicht, Phenyl-benzoyl-diazomethan mit Chlorkohlensäure-äthylester auch nicht [Staudinger u. Mitarbeiter, B. **49**, 1931, 1970 (1916); H. **3**, 836 (1920)].

[2]) B. **62**, 1000 (1929).

[3]) Die Keten-chlor-acetale (Keten-chlor-thioacetale) können auch als Äther der „aci" Säurechloride (Thiosäure-chloride) aufgefaßt werden; $Ar_2C{=}C(OH)Cl$ ist als „aci" Diarylessigsäurechlorid anzusehen.

[4]) Chloracetale der Aldo-ketene sind als nicht isolierbare Zwischenprodukte wiederholt angenommen worden; vgl. z. B. H. Scheibler u. Mitarbeiter, A. **458**, 25 (1917).

Digitized by Google

Die Überführung der Äthylen-sulfid-Derivate (V—VII) in die ihnen entsprechenden Äthylene (VIII—X) erreicht man entweder durch Wärmebehandlung (180—200°) oder dadurch, daß man die benzolischen Lösungen dieser Äthylensulfid-Derivate mit Kupferbronze kocht.

Besonders muß hervorgehoben werden, daß in einigen Fällen die Einwirkung von Thion-kohlensäure-estern auf Verbindungen der Diazomethan-Reihe zu thermisch so empfindlichen Äthylensulfid-Derivaten führt, daß diese, wenn man bei Zimmertemperatur arbeitet, überhaupt nicht erhalten werden, sondern statt ihrer die Zerfallsprodukte: Schwefel und Verbindungen der Äthylenreihe. So entsteht z. B. bei der Einwirkung von Fluoren-diazomethan (XI) auf den Phenylester der Chlor-thion-kohlensäure (XII) nicht ein Äthylensulfid-Derivat (analog VII), sondern Diphenylen-chlorphenoxy-äthylen (XIII):

$$\underset{\text{XI}}{(C_6H_4)_2C(N_2)} + S:\underset{\text{XII}}{C(O.C_6H_5)(Cl)} = \underset{\text{XIII}}{(C_6H_4)_2C{=}C(O.C_6H_5)(Cl)} + S$$

III.

Hinsichtlich des Verhaltens der Keten-Derivate (VIII bis X) bei der Hydrolyse ist folgendes mitzuteilen. Die Aryl-mercaptole der Aryl-ketene (VIII) sind gegen alkalische Verseifung *sehr* beständig; behandelt man sie in Eisessig-Lösung mit konz. Schwefelsäure, so tritt eine Reaktion nach folgendem Schema ein:

$$Ar_2C{=}C(SAr')_2 + 2H_2O \longrightarrow Ar_2CH{-}COOH + 2Ar'SH$$

Analog verläuft die saure Hydrolyse der Keten-acetal-chloride und Thio-acetal-chloride:

$$Ar_2C{=}C(OAr')(Cl) \quad \text{oder} \quad Ar_2C{=}C(SAr')(Cl) \longrightarrow Ar_2CH{-}CO_2H$$

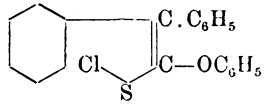
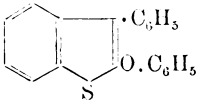
So erhält man beispielsweise Fluoren-9-carbonsäure bei der Einwirkung von Eisessig–Schwefelsäure auf das Acetal-chlorid XIII und das entsprechende Thioacetalchlorid.

Digitized by Google

## IV.

Das Nachstehende sei vorläufig mitgeteilt. Während in allen bisher beschriebenen Fällen bei der Einwirkung von Thionestern auf Verbindungen der Diazomethan-Reihe Umsetzungsprodukte entstanden sind, welche mehr oder weniger leicht Schwefel abspalten, wurden bei zwei Versuchen Resultate erhalten, die aus dem üblichen Rahmen fielen.

Beim Umsatz von Diphenyl-diazomethan mit dem Phenylester der Chlor-thion-kohlensäure XII[1]) erhielten wir ein Produkt, welches in der Wärme nicht elementaren *Schwefel*, sondern *Salzsäure* abspaltet. Der Mechanismus der in Frage kommenden Reaktionen ist noch nicht ganz aufgeklärt; wir halten es für möglich, daß aus dem intermediär auftretenden Organo-schwefelchlorid (XIV) ein Thionaphten-Derivat (XV) entsteht.

XIV  XV 

## Über Diphenyldiazomethan als freies Radikal und seine Beziehungen zum Triphenylmethyl.

(A. Schönberg.)

Im Laufe unserer Untersuchungen über das Diphenyldiazomethan ist dem einen von uns die große chemische Ähnlichkeit zwischen dieser Verbindung und dem Triphenylmethyl aufgefallen. Diese Ähnlichkeit ist unverständlich, wenn man — wie bisher ausschließlich geschehen — für das Diphenyldiazomethan die Formelbilder $(C_6H_5)_2:C<^{N}_{N}$ oder $(C_6H_5)_2:C=N=N$ in Betracht zieht.

$(C_6H_5)_2:\overset{|}{C}-(N_2)-$ $(C_6H_5)_2:\underset{|}{C}-N=N-$ $(C_6H_5)_2:\underset{|}{\overset{|}{C}}-N=N$

XVI XVIIa XVIIb

*Wir schlagen für das Diphenyldiazomethan die Formel des Biradikals* XVI *vor*, durch welche ein Valenzausgleich

[1]) Analog verlaufen die Reaktionen mit dem Phenylester der Thion-thiol-chlor-kohlensäure $S:C(SC_6H_5)Cl$.



Digitized by Google

ausgedrückt werden soll, dessen Grenzwerte die Formeln XVII a bzw. b versinnbildlichen.

Stellt man sich auf den Boden dieser Annahme, so kann die chemische Ähnlichkeit zwischen Diphenyl-diazomethan und Triphenylmethyl nicht überraschen: beide Verbindungen sind als freie Radikale mit 3 wertigem Kohlenstoffatom als nahe Verwandte anzusehen.

Die Einwirkung von Diphenyldisulfid auf Diphenyldiazomethan verläuft analog der schon bekannten Einwirkung von Diaryldisulfid auf Triphenylmethyl

$$(C_6H_5)_2{=}\underset{|}{C}{-}N_2{-} + C_6H_5{-}S{-}S.C_6H_5 \longrightarrow (C_6H_5)_2{:}\,C{:}\,(SC_6H_5)_2 + N_2\,^{1})$$

$$2(C_6H_5)_3{:}\,C{-} + Ar{-}S.S.Ar \longrightarrow 2(C_6H_5)_3{:}\,CSAr\,^{2})$$

Diphenyldiazomethan reagiert bekanntlich langsam mit dem Luftsauerstoff unter Bildung von Benzophenon[3]), wir nehmen an, daß diese Reaktion über ein Peroxyd (XVIII) verläuft; das sich analog wie aus Triphenylmethyl bildet.

$$(C_6H_5)_2{:}\,C{-}(N_2){-} \qquad {-}(N_2){-}C{:}\,(C_6H_5)_2 \longrightarrow 2(C_6H_5)_2CO + 2N_2$$

XVIII

Die Selbstzersetzung und die Lichtempfindlichkeit des Diphenyldiazomethans finden ihre Analoga in den gleichen Eigenschaften des Triphenylmethyls.

Bei der Selbstzersetzung des Diphenyldiazomethans bildet sich Tetraphenyläthylen (XVIII a) und Diphenylketazin (XIX). Allgemein wurde bisher angenommen[4]), daß bei der Selbstzersetzung des Diphenyldiazomethans zuerst das „freie" Diphenylmethylenradikal entstehe, welches sich in einer zweiten Phase der Reaktion entweder dimerisiert oder mit noch nicht zerfallenem Diphenyldiazomethan weiter reagiert.

---

[1]) Vgl. A. Schönberg u. Mitarbeiter, B. 62, 440 (1929).

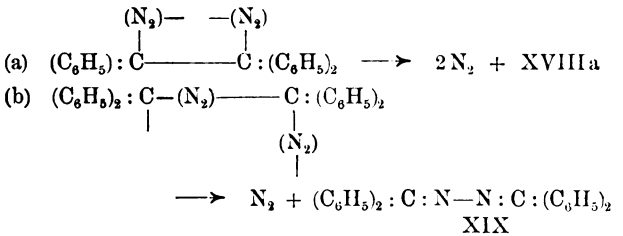
[2]) Vgl. H. Lecher, B. 48, 528 (1915).

[3]) H. Staudinger u. Mitarbeiter, B. 49, 1933 (1916).

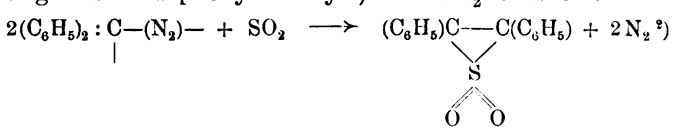
[4]) Vgl. H. Staudinger, B. 49, 1888 (1916) und H. 5, 93 (1922); Wieland, „Die Hydrazine", S. 90, 104, Stuttgart 1913; O. Gerngroß in Houben-Weyl, „Methoden d. org. Chemie, 2. Aufl., 4. Band, S. 662.

Digitized by Google

Nimmt man an, daß Diphenyl-diazomethan ein Biradikal XVI ist, so läßt sich die Bildung von Tetraphenyläthylen und des Ketazins über zwei verschiedenartige Zusammenlagerungsprodukte (a und b) zwanglos erklären, ohne daß man das rein hypothetische freie „Diphenylmethylenradikal" als Zwischenprodukt annehmen muß:



Die Umsetzung von Diphenyl-diazomethan mit $SO_2$ ist vollkommen analogielos, wenn man dem Diphenyldiazomethan die bisher übliche Formel zuteilt. Faßt man Diphenyl-diazomethan jedoch als freies Radikal mit 3wertigem Kohlenstoff auf, so lassen sich leicht Analogien finden: es ist ja bekannt, daß $SO_2$ und freie Triarylmethyle miteinander reagieren; es sei nur auf die krystallisierte Verbindung aus Tribiphenyl-methyl[1]) und $SO_2$ erinnert.



Jod reagiert mit Triphenylmethyl glatt: es lagert sich das Halogen an das 3wertige Kohlenstoffatom an. — Jod reagiert mit Diphenyldiazomethan[3]) sehr lebhaft; man erhält unter $N_2$-Abspaltung Diphenylketazin. Wir nehmen an, daß es sich auch in diesem Falle um eine (primäre) Anlagerung von Jod an ein 3wertiges Kohlenstoffatom handelt.

Triphenylmethyl setzt sich mit Hg nicht um; mit 1-proc. Natriumamalgam reagiert es unter Bildung von Triphenylmethylnatrium.[4]) — Ganz analoge Verhältnisse fanden wir beim Diphenyldiazomethan: es

[1]) In diesem Falle handelt es sich mit Sicherheit um die Einwirkung von $SO_2$ auf ein „freies" Radikal, da Tribiphenyl-methyl sich nicht dimerisieren kann. Schlenk u. Weickel, A. 372, 12 (1909).

[2]) H. Staudinger u. Mitarbeiter, B. 49, 1941 (1916).

[3]) Curtius u. Rautenberg, J. pr. (2) 44, 202 (1891).

[4]) Schlenk u. Markus, B. 47, 1664 (1914).



Digitized by Google

ist in hohem Maße indifferent gegen Quecksilber[1]); wird Diphenyl-diazomethan (in Äther oder Benzol) mit 1-proc. Natriumamalgam unter Luftabschluß behandelt, so tritt stürmisch $N_2$-Entwicklung unter Bildung von Diphenylketazin (XIV) ein[2]), dessen Bildung über das Diphenyldiazomethannatrium (analog Triphenylmethylnatrium) $(C_6H_5)_2{:}C{-}(N_2){-}$ verlaufen dürfte. $\underset{\text{Na}}{|}$

Noch auf eine andere Ähnlichkeit zwischen Diphenyldiazomethan und Triphenylmethyl sei hingewiesen: diese außerordentlich reaktionsfähigen Verbindungen setzen sich mit Kohlenoxyd *nicht* um.[3])

Die tief violette intensive Farbe des Diphenyldiazomethans wird unsrer Ansicht nach besser erklärt, wenn man diese Verbindung als Biradikal auffaßt, als wenn man ihr die cyclische oder offene Formel zuteilt. Triphenylmethyl besitzt ein äußerst charakteristisches Bandenspektrum mit einem scharf abgegrenzten Streifen und einem zweiten weniger deutlichen.[4]) Ähnlich liegen die Verhältnisse bei Diphenyldiazomethan[5]); ob man auch diese Ähnlichkeit zur Stütze der Radikalformel heranziehen kann, soll hier nicht entschieden werden.

Ausdrücklich sei betont, daß wir es für durchaus möglich halten, daß in den Lösungen des Diphenyldiazomethans nicht nur Biradikale vorhanden sind, sondern daß man zur Annahme eines Gleichgewichtes der offenen cyclischen und Radikalform greifen muß. Als wir eine ätherische Lösung von Diphenyldiazomethan durch flüssige Luft abkühlten, beobachteten wir neben einer geringen Veränderung des *Farbtons* (violett —> rotviolett) eine starke Verminderung der *Farbintensität*. Diese Intensitätsänderung ist reversibel, wir deuten sie durch die Annahme, daß beim Abkühlen die Konzentration der Radikalform XVI sinkt.

[1]) Es scheint, daß die Selbstzersetzung des Diphenyldiazomethans durch Hg in geringem Maße gesteigert wird; es dürfte sich wohl um eine Oberflächenwirkung des Quecksilbers handeln.

[2]) Als Nebenprodukt bildet sich eine rotbraune, außerordentlich luftempfindliche Substanz, die bei Zersetzung mit Wasser NaOH liefert.

[3]) Gomberg, B. 33, 3145 (1900); Schlenk u. Bornhardt, B. 44, 1176 (1911).

[4]) Kurt H. Meyer u. H. Wieland, B. 44, 2557 (1911).

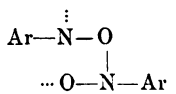
[5]) C. 1925. I, 819.

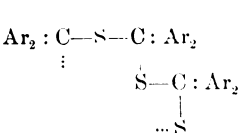
Digitized by Google

Die Frage, ob auch bei dem Diazomethan selbst[1]), dem Diazoessigester und ähnlichen Verbindungen eine Biradikalformel angenommen werden muß, möchten wir zur Zeit noch nicht beantworten. Es ist denkbar, daß der große Unterschied im chemischen Verhalten dieser Verbindungen und der Diaryldiazomethane mit der Unfähigkeit oder der geringen Tendenz jener Verbindungen, in die Radikalform überzugehen, in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden muß.

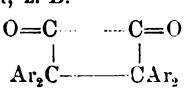
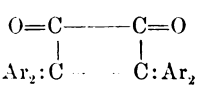
Wenn man jedoch die Annahme eines Gleichgewichtes der offenen und der geschlossenen Form beim Diazomethan und ähnlichen Verbindungen macht, so muß man auch annehmen, daß an diesem ein sicherlich sehr reaktionsfähiges Biradikal beteiligt ist, dessen Lebensdauer möglicherweise nur sehr kurz ist, da es sehr schnell entweder in die offene oder cyclische Form übergeht. — Diazomethan der Radikalform wäre als freies substituiertes Methyl aufzufassen, und als Derivat des freien Methyls, dessen Existenzfähigkeit vor kurzem[2]) nachgewiesen worden ist.

Auf Grund ähnlicher Gedankengänge könnte man die radikalartige Natur der Nitrosoverbindungen[3]) von einem Biradikal gemäß A, die gewisser luftempfindlicher, thermolabiler Diarylthioketone von einem solchen B ableiten.[4])

A 

B 

Im Anschluß an diese Untersuchung sei zur Wahrung der Priorität mitgeteilt, daß zur Zeit geprüft wird, ob man das in vieler Hinsicht rätselhafte Verhalten der Ketene durch die Bildung von Biradikalen und die Annahme eines Gleichgewichtes erklären kann, welches stark nach links verschoben ist, z. B.

$2\,Ar_2C{=}C{=}O \rightleftarrows$  oder 

[1]) An der Diskussion über die Formel des Diazomethans haben sich in letzter Zeit besonders beteiligt die Herren K. v. Auwers [B. 63, 1242 (1930)]; H. Lindemann [B. 63, 1246], A. Bertho [B. 63, 839 (1930)], sowie S. Mumford u. C. Phillips, C. 1930, II, 1351; dort auch weitere Quellenangaben.

[2]) Paneth u. Hofeditz, B. 62, 1335 (1929).

[3]) Vgl. St. Goldschmidt u. Christmann, A. 442, 246 (1925).

[4]) Eine Begründung dieser Theorie von der „unvollkommenen Polymerisation" wird a. a. O. erfolgen und bleibt ausdrücklich vorbehalten.

Digitized by Google

Es wäre denkbar, daß die Biradikale wegen ihrer geringen Konzentration durch Molekulargewichtsbestimmungen nicht nachweisbar sind, so daß die Resultate der Molekulargewichtsbestimmungen nicht als Argumente gegen die oben skizzierte Hypothese herangezogen werden können. — In diesem Zusammenhang sei daran erinnert, daß Wieland[1]) schon vor längerer Zeit für das Diphenyl-keten die Formel eines — allerdings ganz anders gearteten — Biradikales $(C_6H_5):C—C=O$ in Betracht gezogen hat.

## Beschreibung der Versuche.

*1,1'-Diphenyl-2,2'-diphenylmercapto-äthylen-sulfid*
(V; Ar=Ar' = $C_6H_5$—).

Es wurde aus 4,4 g Benzophenonhydrazon eine Lösung von Diphenyldiazomethan in 50 ccm Äther bereitet.[2]) Dazu fügte man 5 g Diphenyl-trithio-carbonat, welches teilweise in Lösung ging. Das mit einem Kapillarrohr versehene Reaktionsgefäß wurde 2 Tage bei Zimmertemperatur sich selbst überlassen; nach dieser Zeit war die Lösung gelb geworden, das gelbe Diphenyl-trithio-carbonat vollkommen verschwunden und es hatten sich farblose Krystalle in reichlicher Menge ausgeschieden. Sie wurden abfiltriert und aus heißem Benzin (Siedep. 100—120°) umkrystallisiert. Farblose Prismen, leicht löslich in Benzol, Chloroform, schwer löslich in Alkohol, Benzin und Äther, unlöslich in Wasser. Schmelzp. 135°, die Schmelze färbt sich über 200° grün. Ausbeute 6 g. Übergießt man die Substanz mit konz. Schwefelsäure, so nimmt diese nach kurzer Zeit eine tief grüne Farbe an.

0,1455 g Subst.: 0,3906 g $CO_2$, 0,0623 g $H_2O$. — 0,1566 g Subst.: 0,2552 g $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{26}H_{20}S_3$ | Ber. | C 72,84 | H 4,70 | S 22,45 |
| | Gef. | „ 73,21 | „ 4,79 | „ 22,38. |

*1,1'-Diphenyl-2,2'-(diphenyl-mercapto)-äthylen*
(VIII; Ar=Ar' = $C_6H_5$—).

1,5 g 1,1'-Diphenyl-2,2'-(diphenyl-mercapto)-äthylensulfid in 15 ccm Benzol wurden mit 1,5 g Kupferbronze auf

[1]) A. **401**, 243 (1913).

[2]) Vgl. H. Staudinger, Eug. Anthes u. Pfenninger, B. **49**, 1928 (1916).

Digitized by Google

dem Wasserbade am Rückflußkühler gekocht, dann wurde von dem Kupfer abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand krystallisierte aus heißem Benzin (Siedep. 70—80°) in schwach gelben Nadeln aus. Die Substanz ist leicht löslich in Benzol, Chloroform, Ligroin, Äther, schwer löslich in Alkohol und Petroläther, unlöslich in Wasser und entfärbt Brom in Chloroform nicht, Schmelzpunkt 112°. Ausbeute nahezu quantitativ.

0,1468 g Subst.: 0,4244 g $CO_2$, 0,0687 g $H_2O$. — 0,1503 g Subst.: 0,1729 g $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{26}H_{20}S_2$ | Ber. | C 78,73 | H 5,09 | S 16,18 |
| | Gef. | „ 78,84 | „ 5,23 | „ 15,80. |

Mol.-Gew.-Best.: 25,24 g Benzol; 0,3364 g Subst. $\Delta = 0{,}17°$.
M (Ber.) = 396,28 Gef. 401.

Die Verbindung ist sehr beständig gegenüber Säuren und Alkalien, sie blieb sogar bei der Kalischmelze (bei 200°, 30 Minuten) so gut wie unverändert.

Zur Spaltung wurde 1 g Substanz in 30 ccm heißem Eisessig gelöst, die Lösung mit 6 ccm konz. $H_2SO_4$ und 4 ccm Wasser versetzt und auf dem Wasserbade 5 Stunden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die stark nach Thiophenol riechende Flüssigkeit mit dem 2fachen Volumen Wasser verdünnt, worauf die entstandene Emulsion mit der Zeit krystallin wurde. Die Krystalle wurden abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und aus stark verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Farblose Nadeln, Schmelzp. 145°, Ausbeute 0,4 g. — Die Substanz zeigt die sämtlichen Eigenschaften der *Diphenyl-essigsäure* (Mischschmelzprobe!).

4,160 mg Subst.: 12,010 mg $CO_2$, 2,180 mg $H_2O$.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{14}H_{12}O_2$ | Ber. | C 79,02 | H 5,70 | Gef. C 78,74 | H 5,86. |

*1,1'-Di-p-tolyl-2,2'-(di-p-tolyl-mercapto)-äthylensulfid.*[1])

2,45 g (1,2 Mol) Di-p-tolyl-diazomethan[2]), gelöst in 55 ccm absolutem Äther, versetzte man mit Di-p-tolyl-trithiocarbonat (1 Mol)[3]), gelöst in 65 ccm absolutem Äther. Man ließ das Reaktionsgefäß (Kapillar-

[1]) Nach Versuchen von S. Nickel.
[2]) Darst. Staudinger u. Goldstein, B. 49, 1924 (1916).
[3]) Darst. Autenrieth u. Hefner, B. 58, 2151 (1925).

Digitized by Google

verschluß) in der Dunkelheit stehen. Nach 24 Stunden hatte die ursprünglich tiefviolette Lösung eine gelbe Farbe angenommen. Nach Verjagen des Äthers (Vakuum) hinterblieb ein Sirup, der beim Anreiben mit 40 ccm absolutem Alkohol von 45° fest wurde.

Man krystallisierte so oft aus Alkohol um, bis die Mutterlaugen farblos waren. Schmelzp. 134—135°, gelbe Schmelze. Taucht man eine Probe der Substanz in ein auf 200° vorgewärmtes Bad, so erhält man eine intensiv blaugrüne Schmelze, welche in der Kälte ihre Farbe beibehält.

Die farblose Substanz gibt eine tief violette Halochromie mit konz. Schwefelsäure; leicht löslich in kaltem Benzol, schwer löslich in kaltem Alkohol.

4,165 mg Subst.: 11,350 mg $CO_2$, 2,145 mg $H_3O$. — 21,060 mg Subst.: 31,170 mg $BaSO_4$.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{30}H_{28}S_3$ | Ber. | C 74,31 | H 5,83 | S 19,86 |
| | Gef. | „ 74,32 | „ 5,76 | „ 20,32. |

*1,1'-Di-p-tolyl-2,2'-di-p-tolylmercapto-äthylen.*[1])

I. 1,1'-Di-p-tolyl-2,2'-di-p-tolyl-mercapto-äthylensulfid wurde in Benzol mit der 8fachen Menge Kupferbronze 6 Stunden rückfließend gekocht. Man filtrierte und krystallisierte nach Verjagen des Benzols den Rückstand aus Alkohol um. Farblose Krystalle, leicht löslich in kaltem Benzol und Schwefelkohlenstoff, schwer löslich in kaltem Alkohol. Schmelzp. 122—123°. — Beim Übergießen mit konz. Schwefelsäure tritt keine Farbreaktion ein.

4,040 mg Subst.: 11,775 mg $CO_2$, 2,135 mg $H_2O$.

$C_{30}H_{28}S_2$ Ber. C 79,58 H 6,24 Gef. C 79,49 H 5,91.

II. 0,3 g 1,1'-Di-p-tolyl-2,2'-di-(p-tolyl-mercapto)-äthylensulfid (in einem Reagensglas mit Kapillarverschluß) tauchte man in ein Bad von 100°, steigerte die Temperatur schnell auf 200° und ließ die jetzt blaugrüne Schmelze bei dieser Temperatur 1 Stunde. Nach Erkalten löste man die Substanz in heißem Alkohol und fällte in der Wärme mit Wasser; hierbei fiel der in der Überschrift genannte Äthylenkörper und elementarer Schwefel aus, letzterer in so feiner Form, daß er durchs Filter lief. Durch Wiederholung dieses Prozesses konnte die Äthylenverbindung von der Hauptmenge des Schwefels abgetrennt werden. Zur Analyse wurde sie mehrmals aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Das Produkt ist identisch mit einem Präparat nach Darstellung I (Mischprobe).

[1]) Nach Versuchen von S. Nickel.

Digitized by Google

*Diphenylen-phenylmercapto-chlor-äthylensulfid.*

4 g Diphenylen-diazomethan wurden in 40 ccm Äther suspendiert, hierzu wurde die äquimolekulare Menge Phenyl-thiol-thion-kohlensäure-chlorid [IV, Ar' $C_6H_5$—] gegeben, worauf gleich eine lebhafte Stickstoff- und Wärmeentwicklung auftrat (Kühlen mit Wasser), die nach 2 Stunden so gut wie aufhörte. Während dieser Zeit war das Fluoren-diazomethan vollkommen in Lösung gegangen und nach einigen Stunden krystallisierte das Umsetzungsprodukt aus. Es wurde abfiltriert, mit wenig Äther gewaschen und zur Analyse aus heißem Benzol umkrystallisiert. Zu weiteren Umsetzungen ist das Rohprodukt rein genug, wenn es zuerst mit wenig Äther, nachher mit Petroläther gründlich gewaschen wird. Gelbe Prismen, leicht löslich in Chloroform, heißem Benzol, schwer löslich in Alkohol, Benzin, Aceton und Äther. Schmelzp. 110°. Ausbeute 5 g.

0,1486 g Subst.: 0,3704 g $CO_2$, 0,0486 g $H_2O$. — 0,1520 g Subst.: 0,1988 g $BaSO_4$. — 0,1413 g Subst.: 0,0575 g AgCl.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{20}H_{13}S_2Cl$ | Ber. | C 68,05 | H 3,71 | S 18,18 | Cl 10,05 |
| | Gef. | „ 67,98 | „ 3,66 | „ 17,96 | „ 10,07. |

*Diphenylen-phenylmercapto-chlor-äthylen.*

5 g 1,1'-Diphenylen-2-phenylmercapto-2-chlor-äthylen-sulfid wurden in 50 ccm Benzol gelöst und mit 5 g Kupferbronze 1 Stunde auf dem Wasserbade am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Erkalten wurde die Lösung abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingedampft und der Rückstand aus heißem Benzin (Siedep. 70—80°) umkrystallisiert. Gelbe Nadeln, Schmelzp. 133°, Ausbeute 3 g.

Die Substanz entsteht aus Diphenylen-phenylmercapto-chlor-äthylen-sulfid auch dann, wenn es eine Stunde auf 180° erhitzt wird, nur wird die Ausbeute geringer und die Aufarbeitung schwieriger.

4,070 mg Subst.: 11,210 mg $CO_2$, 1,570 mg $H_2O$. — 21,395 mg Subst.: 16,060 mg $BaSO_4$. — 19,790 mg Subst.: 8,650 mg AgCl.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{20}H_{13}SCl$ | Ber. | C 74,85 | H 4,08 | S 10,00 | Cl 11,05 |
| | Gef. | „ 75,12 | „ 4,31 | „ 10,31 | „ 10,82. |

Zur hydrolytischen Spaltung wurde 1 g des Chlorids in 45 ccm heißem Eisessig gelöst, mit 7 ccm konz. $H_2SO_4$

Digitized by Google

(spez. Gew. 1,84) und 8 ccm Wasser versetzt und auf dem Wasserbade 5 Stunden erhitzt. Nach dem Erkalten krystallisierte unverändertes Ausgangsmaterial aus, es wurde abfiltriert und das Filtrat mit dem zweifachen Volumen Wasser verdünnt. Die ausgeschiedene Emulsion wurde in der Kälte allmählich krystallin. Hierauf wurde die Substanz abfiltriert und mit Wasser ausgewaschen. Zur Reinigung wurde in verdünnten wäßrigen Natriumbicarbonat gelöst, mit Äther ausgeschüttelt und mit verdünnter Salzsäure angesäuert. Dabei fiel die Substanz krystallinisch aus; sie wurde abfiltriert und aus verdünntem Alkohol umkrystallisiert. Farblose Nadeln, Schmelzp. 225°. Die Substanz zeigt die sämtlichen Eigenschaften der *Fluorencarbonsäure* (Mischschmelzprobe).

4,080 mg Subst.: 11,965 mg $CO_2$, 1,830 mg $H_2O$.

$C_{14}H_{10}O_2$ Ber. C 79,96 H 4,79 Gef. C 79,99 H 5,01.

Unter denselben Bedingungen wurde aus der folgenden Verbindung Fluoren-9-carbonsäure erhalten.

*Diphenylen-phenoxy-chloräthylen* (XIII).

5 g Diphenylen-diazomethan wurden in 40 ccm Benzol gelöst, mit 5 g Phenyl-thion-kohlensäure-chlorid (XII) versetzt und die Lösung bei Zimmertemperatur vier Tage stehen gelassen. Man konnte eine langsame Stickstoffentwicklung beobachten und die Farbe der Lösung wurde deutlich heller. Hierauf wurde die hellrote Flüssigkeit im Vakuum bei 40° eingedampft; der zuerst ölige Rückstand erstarrte beim Stehen bald krystallin. Er wurde aus Benzin (Siedep. 70—80°) umkrystallisiert. Gelbe Nadeln, leicht löslich in Benzol, Chloroform, schwer löslich in Benzin, Alkohol und Petroläther. Schmelzp. 114—115°. Ausbeute 3 g.

4,030 mg Subst.: 11,630 mg $CO_2$, 1,505 mg $H_2O$. — 19,985 mg Subst.: 9,735 mg AgCl.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{20}H_{13}OCl$ | Ber. | C 78,80 | H 4,30 | Cl 11,64 |
| | Gef. | „ 78,64 | „ 4,18 | „ 12,05. |

0,5718 g Substanz in 25,62 g Benzol, $\Delta = 0{,}38°$.

Ber. M 304,56 Gef. M 294.

Digitized by Google

*2,4,6-Trichlor-phenyl-thion-kohlensäure-chlorid* [III; $Ar = C_6H_2Cl_3-$] *aus 2,4,6-Trichlorphenol und Thiophosgen.*

Die noch unbekannte Substanz wurde in Anlehnung an eine Methode, welche Rivier[1]) für die Darstellung des Phenylthion-kohlensäure-chlorids angegeben hat, erhalten. Zu 5,7 g Thiophosgen in 25 ccm Chloroform wurde eine Lösung von 8,9 g Trichlorphenol und 2 g Natriumhydroxyd in 35 ccm Wasser allmählich unter Schütteln und Kühlen zugegeben. Hierauf wurde die Chloroformschicht getrennt, mit Wasser mehrmals ausgeschüttelt, mit Calciumchlorid entwässert und im Vakuum bei 40° Badtemperatur eingedampft. Die zurückgebliebene gelbe Flüssigkeit destillierte unter 12 mm Druck bei 146—147° unzersetzt über. Ausbeute 9 g. Das Produkt ist für die weiteren Umsetzungen rein genug.

*1,1'-Diphenyl-2-oxy-(2,4,6-trichlorphenyl-2')-chlor-äthylen* (IX; $Ar = C_6H_5-$; $Ar' = C_6H_2Cl_3-$).

3,7 g Diphenyl-diazo-methan wurden in 50 ccm Äther gelöst und zur Lösung 5 g Trichlorphenol-thionkohlensäurechlorid zugegeben (äquimolekulare Mengen). Es entstand eine lebhafte Stickstoffentwicklung und die rote Farbe der Lösung verschwand in einigen Stunden. Hierauf wurde die Lösung eingedampft und der ölige Rückstand, welcher auch bei längerem Stehen nicht krystallin wurde, im Paraffinbade eine halbe Stunde auf 150° (Badtemperatur) erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der gelbe Sirup in 30 ccm Petroläther gelöst, vom ungelösten elementaren Schwefel filtriert und das Filtrat zur Abscheidung von Krystallen stehen gelassen. Diese wurden abfiltriert und aus heißem Benzin (Siedep. 70—80°), oder aus Alkohol umkrystallisiert. Farblose Prismen, leicht löslich in Benzin, Alkohol und Petroläther. Schmelzpunkt 91°. Ausbeute 4 g.

4,250 mg Subst.: 9,140 mg $CO_2$, 1,390 mg $H_2O$. — 20,395 mg Subst.: 28,960 mg AgCl.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{20}H_{12}OCl_4$ | Ber. | C 58,54 | H 2,95 | Cl 34,60 |
| | Gef. | „ 58,65 | „ 3,66 | „ 35,10. |

[1]) Bl. [3] **35**, 837 (1906).

Digitized by Google

# Über die Verseifung von Benzoyl-aminosäuren und Polypeptiden;

von *Stefan Goldschmidt* und *Wilhelm Füner*.

Mit 4 Figuren im Text.

[Aus dem organischen Laboratorium der Technischen Hochschule Karlsruhe.]

(Eingelaufen am 11. Oktober 1930.)

Durch die Untersuchungen von Goldschmidt und Mitarbeitern[1]) ist festgestellt worden, daß sich die *Benzoylgruppen* eines *Benzoylproteins* bei der Verseifung verschieden verhalten. Der treppenförmige Verlauf der Kurven der Verseifungsgeschwindigkeit spricht dafür, daß *Benzoylgruppen in verschiedener Bindung* (O-, N-Benzoyl usw.) vorliegen. So hat sich z. B. nachweisen lassen, daß im Benzoylovalbumin der durch 70-proc. Schwefelsäure am schwersten abspaltbare Teil des Benzoyls an die ε-Amino-Gruppe des *Lysins* gebunden ist.[2]) Im Zusammenhang mit diesen Arbeiten erschien es wünschenswert, das Verhalten der Benzoylgruppe bei der Verseifung an einfacheren Modellen, wie benzoylierten *Aminosäuren*, *Oxy-aminosäuren* und *Polypeptiden* zu studieren. Als *Verseifungsmittel* wurden in Analogie zu den Proteinen *Natronlauge und starke Schwefelsäure* gewählt.

Über die Verseifung von *Benzoyl-aminosäuren* und *Polypeptiden* ist nur wenig bekannt. So haben Sörensen und Anderson[3]) festgestellt, daß die Verseifungsgeschwindigkeit von Hippursäure bei 100° mit *steigender Konzentration der zur Verseifung benutzten Lauge* zunimmt, und daß in den Oxyaminosäuren das O-Benzoyl leichter verseift wird als das N-Benzoyl. Mit der Verseifung von Hippursäure durch verdünnte Schwefelsäure haben sich Vorländer, Blau und Wollis[3]) beschäftigt. In jüngster Zeit haben Abderhalden und Mitarbeiter in Untersuchungen über die *Spaltung von Polypeptiden* durch *Natronlauge und Säuren* mitgeteilt, daß bei Zimmertemperatur die *Benzoylabspaltung* in

[1]) H. 165, 279 (1927): 183, 244 (1929). [2]) H. 56, 304 (1908).
[3]) A. 345, 276 (1906).

Digitized by Google

benzoylierten *Polypeptiden* gegenüber der *Peptidspaltung* völlig zurücktritt, während bei 100° bis zu 50 Proc. Benzoesäure innerhalb der zur Lösung der Peptidbindungen notwendigen Zeit abgespalten werden.[1]) Außerdem haben sich Freudenberg, Dirscherl und Eger[2]) mit der Abspaltung von *Acetyl* aus analogen *Acetyl-aminosäuren* und *Oxyaminosäuren* beschäftigt.

## Methodik.

Der Ausarbeitung der Methodik wurde die Benzoylbestimmung von Goldschmidt und Kinsky zugrunde gelegt. Sie besteht darin, daß man das saure oder angesäuerte *Verseifungsgemisch* zur Entfernung der *Benzoesäure* mit Äther ausschüttelt. Die gewaschene Ätherlösung wird mit überschüssiger Barytlauge versetzt und nach Durchschütteln die unverbrauchte Lauge zurücktitriert. Die Methode mußte abgeändert werden, weil beim Ausschütteln mit Äther nicht nur die abgespaltene *Benzoesäure*, sondern auch die *noch unveränderte Benzoyl-aminosäure*, wenn auch in geringem Umfang, mit in den Äther geht. Dadurch werden die Benzoylwerte zu hoch. Wir überwanden diese Schwierigkeit nach mancherlei Versuchen, indem wir einen aliquoten Teil der ätherischen *Benzoesäurelösung* verdampften und den Rückstand mit Petroläther extrahierten, *in dem nur die Benzoesäure löslich ist.* Die *ungelöste Benzoylverbindung* wird dann durch Titration mit Baryt ermittelt.

### *Ordnung der Reaktion.*

In alkalischer Lösung kommt das Alkalisalz der Benzoyl-aminosäure zum Zerfall, in saurer Lösung die Benzoyl-aminosäure selbst, denn die Basizität des Säureamidstickstoffs ist nur sehr gering. Für die Geschwindigkeit der Benzoylabspaltung ist in alkalischer Lösung die Gleichung I, in saurer Lösung die Gleichung II maßgebend, wenn man berücksichtigt, daß in jedem Falle die Salzbildung der entstehenden Produkte unmeßbar rasch verläuft.

I. $R.CH(NHCOC_6H_5)COONa + H_2O \xrightarrow{OH'} R.CH.NH_2.COONa + [C_6H_5COO]'.$

II. $R.CH(NHCOC_6H_5)COOH + H_2O \xrightarrow{H'} R.CH[NH_3]'.COOH + C_6H_5.COOH.$

---

[1]) H. **170**, 134 (1927); **174**, 47 (1928); vgl. ferner auch H. **170**, 146, 158 (1927); **173**, 252 (1928). Über Spaltung durch proteolytische Enzyme f. Kimura Journ. Biochemistry **10**, 207, 226, 277 (1929).

[2]) H. **187**, 96 (1930).

Digitized by Google

Die Reaktion muß also in saurer und alkalischer Lösung *zweiter Ordnung sein.* Da wir stets mit einem großen Überschuß von OH(H)-Ionen gearbeitet haben, deren aktive Masse sich im Verlauf der Reaktion praktisch nicht ändert, so muß die bimolekulare Reaktion in eine scheinbar monomolekulare übergehen. Die in der Tabelle enthaltenen Werte sind nach der Gleichung der Reaktionsgeschwindigkeitskonstante (R. G. K.) für eine Reaktion erster Ordnung

$$\left(K = \frac{1}{t} \ln \frac{a}{a - x}\right)$$

errechnet. Bei den benzoylierten *Diaminosäuren* und *Oxyaminosäuren* wurde auf die Errechnung von Konstanten verzichtet, weil hier mehrere mit verschiedener Geschwindigkeit verlaufende Reaktionen sich überlagern und eine Unterteilung der Einzelreaktionen sich nur mit viel Aufwand an Material und nur in vereinzelten Fällen durchführen läßt.

Bemerkenswert ist, daß besonders in alkalischer Lösung die Konstanten mit fortschreitender Reaktion einen merklich abnehmenden Gang aufweisen. Die naheliegende Erklärung, daß dieser Gang durch die Abnahme der OH-Ionen während der Reaktion bedingt ist, kann nicht richtig sein, weil diese Abnahme, wie sich leicht errechnen läßt, so unbeträchtlich ist, daß die Geschwindigkeit der Reaktion dadurch nicht merklich verändert werden kann. Man muß also daran denken, *daß die entstehenden Reaktionsprodukte selbst diesen Gang der Konstante hervorrufen.*

Um einen Einfluß von *Zusätzen* überhaupt auf die Geschwindigkeit der Reaktion kennenzulernen, wurde zunächst der Zusatz von Chlornatrium gewählt (Salzeffekt). Dieser Salzeffekt drückt sich, wie gefunden wurde, in unserem Falle in einer *Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit* aus. Er beruht nach der allgemeinen Annahme in der Hauptsache in der elektrostatischen Wirkung der zugesetzten Ionen. In sehr verdünnten Lösungen läßt er sich nach der Theorie von Debye und Hückel[1]) sogar er-

[1]) Ergebnisse der exakten Naturwissenschaften **3**, 199 (1924).

Digitized by Google

rechnen; in unserem Falle konnte man von dieser Rechnung keinen Gebrauch machen, weil wir zu hohe Salzkonzentrationen verwendeten. Wir haben jedoch versucht, an Hand von qualitativen Überlegungen uns die Art des Effekts zu veranschaulichen. Die Beschleunigung der Reaktion durch Salzzusatz entspricht einer scheinbaren Vergrößerung der OH-Ionenkonzentration. Diese scheinbare Vergrößerung könnte dadurch zustande kommen, daß die *zugesetzten Na- und Cl-Ionen hydratisiert sind und so eine scheinbare Verminderung des Wassergehaltes der Versuchslösung bedingen.* Um diese Frage durch Überschlagsrechnung zu prüfen, wurde wie folgt verfahren: Aus der Kenntnis der R. G. K. der Hippursäure ohne Salzzusatz bei wechselnder Alkalikonzentration kann man die Abhängigkeit der R. G. K. von der Alkalikonzentration graphisch ermitteln. Man kann dann an Hand dieser erhaltenen Kurve umgekehrt aus der gefundenen R. G K. der Hippursäure nach Zusatz von Chlornatrium die scheinbare OH-Ionenkonzentration ablesen. *Berücksichtigt man nun, daß die scheinbare Vergrößerung der Hydroxyl-ionen durch die Hydratation der Na- und Cl-Ionen hervorgerufen wird, so ergibt sich, daß auf jedes zugesetzte Molekül Chlornatrium 2—4 Moleküle Wasser treffen.* Es scheint also, daß im vorliegenden Falle der *Salzeffekt* in der Hauptsache nur auf die *Hydratation des zugesetzten Salzes* zurückzuführen ist. Präparativ mag, besonders wenn kleine OH-Ionenkonzentrationen erwünscht sind, der Zusatz von Neutralsalzen zur Erhöhung der Reaktionsgeschwindigkeit manchmal von Vorteil sein; zur *Erklärung des Ganges der R. G. K. in alkalischer Lösung* kann die Entstehung von Neutralsalzen *nicht* herangezogen werden, weil der Gang der Konstante umgekehrt ist, als wie er auf Grund der steigenden Neutralsalzkonzentration zu erwarten wäre. *Vielmehr ergibt sich* in Bestätigung der schon erwähnten Annahme, *daß von den entstehenden Reaktionsprodukten die gebildete Aminosäure verlangsamend auf die Geschwindigkeit der Reaktion wirkt.* Man ersieht dies aus der Abnahme der R. G. K. der Hippursäure, wenn der alkalischen Verseifungslösung von Anfang an freies Glykokoll zugesetzt wird.

Digitized by Google

Tabelle I.

**Einfluß von Zusätzen (NaCl, Glycin) auf die Verseifungsgeschwindigkeit von Hippursäure.**

| Zusatz (Molverh.) | $t$ | Konz. d. Versuchsmittel | $K_{\text{Hipp.}}$ | $K_{\text{Hipp. + Zus.}}$ | schb. NaOH-Konz. extrpl. | $H_2O$-Mol gbd. pro Mol NaCl |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NaCl | | | | | | |
| $\frac{\text{Hipp}}{\text{NaCl}} = \frac{1}{10}$ | 25° | 2% NaOH | $9{,}01 \cdot 10^{-6}$ | $11{,}3 \cdot 10^{-6}$ | 2,25% | 4 |
| „ | 100 | „ | $28{,}7 \cdot 10^{-4}$ | $32{,}9 \cdot 10^{-4}$ | 2,15 | 2 |
| Glykokoll | | | | | | |
| $\frac{\text{Hipp}}{\text{Glyk.}} = \frac{1}{1}$ | 100 | „ | $28{,}7 \cdot 10^{-4}$ | $23{,}4 \cdot 10^{-4}$ | — | — |
| „ $\frac{1}{2}$ | 100 | „ | $28{,}7 \cdot 10^{-4}$ | $16{,}8 \cdot 10^{-4}$ | — | — |
| „ $\frac{1}{1}$ | 100 | 70% $H_2SO_4$ | $1{,}9 \cdot 10^{-4}$ | $2{,}6 \cdot 10^{-4}$ | — | — |

## Vergleich der Ergebnisse.

*Alkalische Verseifung*: *Monoaminosäuren:* Im allgemeinen hat sich feststellen lassen, daß die Verseifungsgeschwindigkeit mit steigender Temperatur und Laugenkonzentration steigt. Eine strenge Proportionalität zwischen Konzentration OH-Ionen und der R.G.K. besteht jedoch in den untersuchten Benzoylverbindungen nicht. *Der Vergleich aller Monoaminosäuren bei gleicher Konzentration der OH-Ionen ergibt, daß die Verseifungsgeschwindigkeit des α-N-Benzoyls mit der zunehmenden Länge der Kohlenstoffkette abnimmt.*

*Oxyaminosäuren*: Die Verhältnisse liegen hier etwas komplizierter, weil *gleichzeitig* Abspaltung von *O- und N-Benzoyl* eintreten kann. Der auf die verschiedenen Bindungsarten entfallende Anteil abgespaltener Benzoesäure läßt sich ermitteln, indem man stets neben der Benzoylbestimmung eine Bestimmung des *Amino-N* ausführt. Es ergibt sich so, wie zu erwarten, daß das *O-Benzoyl mit sehr viel größerer Geschwindigkeit abgespalten wird als das N-Benzoyl.* Dieser Unterschied ist beim *Dibenzoyl-tyrosin* und *-serin* so

Digitized by Google

beträchtlich, daß sich deren Verseifung bei 25° so leiten läßt, daß die Abspaltung von N-Benzoyl gegenüber der von O-Benzoyl vollständig zurücktritt. Während beim *Dibenzoyl-tyrosin* auch bei 100° sich die Abspaltung noch im gleichen Sinne leiten läßt, wird beim *Dibenzoyl-serin* unter diesen Bedingungen das *gesamte Benzoyl* rasch abgespalten. Auch bei den *Oxyaminosäuren* bestätigt sich also die Regel, *daß eine Vergrößerung der Kette von einer Verringerung der Abspaltungsgeschwindigkeit des in α-Stellung gebundenen N-Benzoyls begleitet ist.*

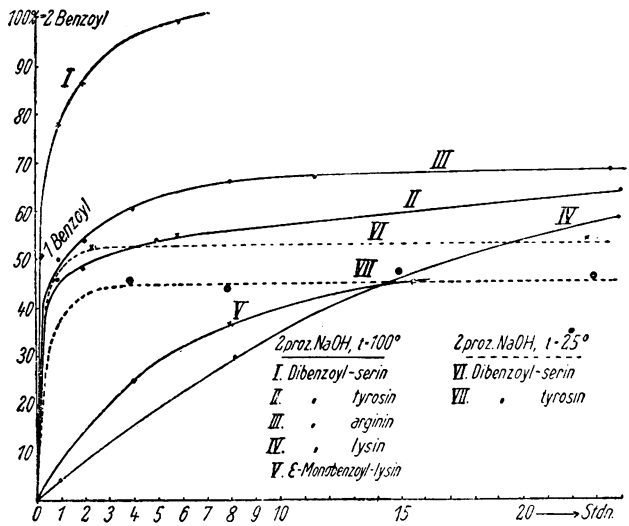



Fig. 1.

*Diaminosäuren*: Im *Dibenzoyl-arginin* ist eine Aminogruppe durch *besondere Labilität*, die andere durch *besondere Festigkeit* ausgezeichnet, wenn man in 2-proc. Natronlauge arbeitet In 8-proc. Lauge wird auch die Verseifungsgeschwindigkeit der zweiten Aminogruppe gut meßbar. Daß die *leicht abspaltbare Benzoylgruppe* sich an der *Guanidogruppe* befindet, wird durch die präparative Aufarbeitung bewiesen, wenn sie nach der Abspaltung von etwa 50 Proc. des Gesamtbenzoyls vorgenommen wird; sie führt in guter Ausbeute



Digitized by Google

Tabelle II.

| | Zeit in Stunden, in der 50-proc. Benzoyl abgesp. ist, ber. | $K \cdot 10^4$ | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $K_2$ [1]) | $K_4$ | $K_6$ | $K_8$ | $K_{10}$ | $K_{12}$ | $K_{20}$ | $K_{mittel}$ |
| *Benzoyl-aminosäuren* mit 2-proc. NaOH | | | | | | | | | |
| Glykokoll | 4 | 30,3 | 29,8 | 28,7 | 28,4 | 27,6 | 27,3 | — | 28,7 |
| Alanin | 8 1/2 | 15,5 | 13,1 | 12,2 | — | — | — | — | 13,6 |
| Valin | 43 | 2,96 | 2,58 | 2,61 | 2,66 | — | — | — | 2,70 |
| Leucin | 55 1/2 | 2,11 | 2,05 | 2,01 | 2,07 | 2,04 | 2,09 | 2,18 | 2,08 |
| Histidin | 25 3/4 | (6,05) | 5,32 | 4,84 | 4,52 | 4,23 | 4,12 | 4,05 | 4,51 |
| ε-Monobenzoyl-lysin | 4 1/4 | 29,5 | 28,4 | 27,6 | 26,8 | 25,6 | 25,6 | — | 27,2 |
| mit 8-proc. NaOH | | $K_1$ | $K_2$ | $K_3$ | $K_4$ | | | | |
| Glykokoll | 1/2 | 231 | 196 | (156) | (139) | — | — | — | 180 |
| Alanin | 1 3/4 | (22,3) | 74,2 | 7,26 | 69,1 | — | — | — | 71,9 |
| | | $K_2$ | $K_4$ | $K_6$ | $K_8$ | $K_{10}$ | | | |
| Leucin | 7 3/4 | 13,0 | 15,7 | 15,8 | 15,5 | 15,1 | — | — | 15,0 |
| Histidin | 6 1/4 | 18,6 | 18,6 | 18,6 | 18,8 | 18,2 | — | — | 18,6 |
| *Benzoyl-polypeptide* mit 2-proc. NaOH | | | | | | | | | |
| Glycyl-glycin | 4 | (30,5) | 27,9 | 28,3 | 28,8 | 27,6 | — | — | 28,1 |
| Diglycyl-glycin | 5 1/2 | 22,8 | 21,9 | 20,6 | 20,1 | — | — | — | 21,4 |
| Alanyl-glycyl-glycin | 12 1/2 | 10,2 | (9,28) | (8,90) | 8,70 | — | — | — | 9,27 |

[1]) Die Indices bedeuten die Zeiten in Stunden für die die Konstanten berechnet sind.

Digitized by Google

zum *Benzoyl-ornithin*. Die gleichzeitig eintretende Abtrennung der *Guanidogruppe* kann *vor* oder *nach* der *Benzoylabspaltung* erfolgen; ein Entscheid darüber ist nicht möglich, weil, wie wir festgestellt haben, *Benzoylharnstoff* durch 2-proc. Natronlauge fast augenblicklich verseift wird.

Auch die Verseifung der beiden *Benzoylgruppen* des *Dibenzoyllysins* verläuft deutlich mit verschiedener Geschwindigkeit; die in *ε-Stellung befindliche Aminogruppe* wird wesentlich *schneller* als die in *α-Stellung befindliche* freigelegt. Dies ergibt sich aus der Untersuchung der Verseifung von *ε-Benzoyllysin*, die sehr schnell erfolgt, sowie aus der präparativen Aufarbeitung des Verseifungsgemisches von *Dibenzoyl-lysin*. Geschieht diese, wenn etwa 50 Proc. des gesamten Benzoyls abgespalten sind, so kann man das *α-Benzoyllysin* gewinnen, welches sich von der ε-Verbindung auch durch die wesentlich geringere Beständigkeit gegen Schwefelsäure unterscheidet.

*Polypeptide*: Untersucht wurden die Benzoylprodukte von *Glycyl-glycin*, *Diglycylglycin* und *Alanyl-glycylglycin*. Einen Einblick in die verschiedenen Wege, auf denen sich die Verseifung vollziehen kann, erhält man, wenn man neben der Benzoylabspaltung gleichzeitig die Entstehung von freiem Amino-N verfolgt. Man kann dann aus der *Differenz* des *gefundenen Amino-N* und des auf die *abgespaltene Benzoesäure entfallenden Anteils desselben* den unter Lösung von *Peptidbindungen* gebildeten *Amino-N* berechnen. Man findet so, *daß die Peptidbindungen in allen untersuchten Polypeptiden sehr schnell aufgespalten werden* (*1—4 Stunden*), während in der gleichen Zeit die abgespaltene Menge Benzoesäure noch sehr niedrig ist. Die Aufspaltung der Benzoylpolypeptide verläuft also unter Bestätigung der schon erwähnten Befunde von Abderhalden[1]) in der Hauptsache so, daß zuerst *Benzoylaminosäure* gebildet wird. Damit stimmt überein, daß die Reaktionskurven ziemlich nahe denen der entstehenden Benzoylaminosäuren unter gleichen Bedingungen verlaufen. Jedoch ist auffallend, daß die Verseifungs-

[1]) A. a. O.



Digitized by Google

geschwindigkeit des benzoylierten Glycyl-glycins und noch mehr die des Diglycyl-glycins hinter der der Hippursäure *zurückbleibt,* obwohl in allen drei Fällen praktisch nur die Geschwindigkeit des Hippursäurezerfalls verfolgt wird. Diese Erscheinung wird jedoch verständlich, wenn man berücksichtigt, daß neben der Hippursäure sehr schnell erhebliche Mengen Glykokoll entstehen, die, wie oben schon erwähnt, die Verseifungsgeschwindigkeit der Hippursäure verlangsamen.

### Saure Verseifung durch Schwefelsäure

Wir haben zunächst die Verseifung durch *70-proc. Schwefelsäure* studiert, weil bei den *Benzoylproteinen* sich dadurch eine völlige Lösung der Peptidbindungen unter Erhalt eines Teils des gebundenen Benzoyls bewerkstelligen läßt. Als wir jedoch gelegentlich einer kleinen Konzentrationsänderung der Schwefelsäure die Beobachtung machten, daß diese von außerordentlichem Einfluß ist, haben wir am Beispiel der Hippursäure die Verseifung durch Schwefelsäure verschiedener Konzentration verglichen. Wir gingen dabei so vor, daß wir die Reaktion stets nach der gleichen Zeit unterbrachen, aber die Konzentration der Schwefelsäure von 80—40 Proc. variierten. *Die Kurve (I) zeigt deutlich, daß die Geschwindigkeit der Benzoylabspaltung erst sehr stark steigt, wenn die Konzentration der Schwefelsäure geringer als 70 Proc. wird.* Diese Steigerung läßt sich bis zu einer Konzentration von 40 Proc. verfolgen; in geringerer Konzentration ist eine Untersuchung zwecklos, weil sich dann die Hippursäure nicht mehr völlig auflöst. Das Resultat, *daß mit zunehmender Verdünnung der Schwefelsäure die Reaktionsgeschwindigkeit so stark steigt,* erscheint zunächst merkwürdig, wird aber verständlich, wenn man zum Vergleich die Abhängigkeit der spezifischen Leitfähigkeit von der Konzentration der Schwefelsäure[1]) heranzieht (Kurve II). Man sieht dann, daß spezifische Leitfähigkeit und Verseifungsgeschwindigkeit etwa konform anwachsen. Da die spezifische Leitfähigkeit doch offenbar der aktiven Masse

[1]) Landolt-Börnstein, Physik.-Chem. Tab. II, S. 1076 (1923).

Digitized by Google

der H-Ionen proportional geht, kommt in dem Steigen der Verseifungsgeschwindigkeit mit abnehmender Konzentration der Schwefelsäure nur die Tatsache zum Ausdruck, daß die Verseifungsgeschwindigkeit, wie bei der Zuckerinversion, proportional einer Funktion der H-Ionen verläuft.

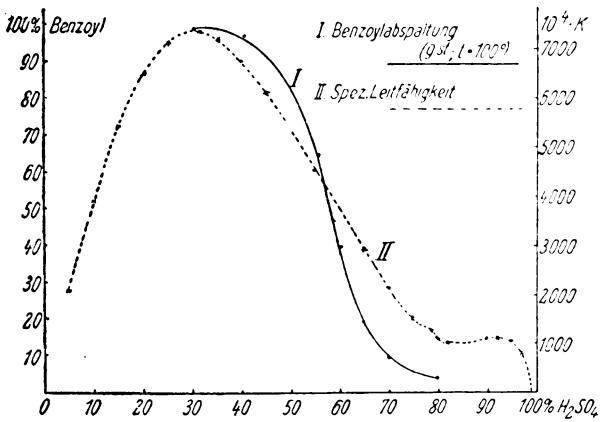



Fig. 2.

Die auffallende Erscheinung, daß *H-Ionen* und *Verseifungsgeschwindigkeit* erst stark zunehmen, wenn die Konzentration der Schwefelsäure unter 80 Volumprocent sinkt, ist nur unter der Annahme zu verstehen, daß Schwefelsäure und Wasser zunächst zu einem nicht oder fast nicht ionisiertem Hydrat zusammentreten ($H_2SO_4 + H_2O$ entspricht einer etwa 82-volumproc. Schwefelsäure) und daß erst stärkere Bildung von H-Ionen auftritt, wenn der Wassergehalt beim Verdünnen der Schwefelsäure weiter steigt.

*Monoaminosäuren*: Auch bei der sauren Verseifung zeigt sich bei gleichen Bedingungen eine Abhängigkeit der Geschwindigkeit von dem Kohlenstoffgerüst der Aminosäuren, wenn die konstitutiven Einflüsse hier auch sichtlich geringer sind; *nur ergibt sich die Reihenfolge umgekehrt wie bei der alkalischen Verseifung; die Abspaltungsgeschwindigkeit des in α-Stellung gebundenen Benzoyls nimmt mit zunehmender Länge der Kohlenstoffkette zu.* Man kann daraus schließen, daß die Verseifung durch Alkali über andere Zwischenstufen erfolgt als die durch Säure.

Digitized by Google

Tabelle III.

| | Zeit in Stunden, in der 50-proc. Benzoesäure abgesp. ist | $K \cdot 10^4$ | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | $K_2$ | $K_4$ | $K_6$ | $K_8$ | $K_{10}$ | $K_{12}$ | $K_{20}$ | $K_{\text{mittel}}$ |
| *Benzoylaminosäuren* mit 56-proc. $H_2SO_4$ | | | | | | | | | |
| Glykokoll | 7 1/4 | 16,0 | 15,4 | 15,4 | 15,7 | 16,3 | 17,2 | — | 16,0 |
| Leucin | 19 1/4 | 6,50 | 6,04 | 5,92 | 5,85 | 5,74 | 5,87 | — | 5,99 |
| ε-Lysin | 57 1/4 | 2,11 | 1,92 | 2,01 | 1,97 | 2,04 | — | — | 2,02 |
| mit 70-proc. $H_2SO_4$ | | | | | | | | | |
| Glykokoll | 61 | 1,68 | 1,91 | 1,87 | 1,96 | 1,98 | 2,02 | — | 1,90 |
| Alanin | 39 3/4 | (2,80) | (2,80) | 2,93 | 2,90 | 3,00 | 3,09 | — | 2,92 |
| Valin | 28 | 4,27 | 4,16 | 4,18 | 4,06 | 4,02 | 3,99 | — | 4,14 |
| Leucin | 26 | 4,71 | 4,62 | (4,51) | (4,38) | (4,35) | 4,23 | — | 4,47 |
| α-Monobenzoyl-lysin | 19 1/4 | — | 5,56 | — | 6,00 | — | 6,52 | — | 6,02 |
| ε-Monobenzoyl-lysin | 92 | (1,68) | 1,26 | 1,28 | 1,18 | 1,12 | 1,08 | — | 1,26 |
| *Benzoylpolypeptide* mit 56-proc. $H_2SO_4$ | | | | | | | | | |
| Glycyl-glycin | 4 1/2 | 26,8 | 26,4 | 24,7 | 24,0 | 23,8 | — | — | 25,1 |
| mit 70-proc. $H_2SO_4$ | | | | | | | | | |
| Glycyl-glycin | 46 | 2,53 | 2,48 | 2,52 | 2,54 | 2,51 | 2,50 | — | 2,51 |
| Diglycyl-glycin | 34 3/4 | (3,39) | (3,25) | 3,23 | 3,38 | 3,36 | 3,36 | — | 3,33 |
| Alanyl-glycyl-glycin | 25 1/4 | (4,72) | 4,40 | 4,51 | 4,64 | | | — | 4,57 |
| Hippursäure + Glykokoll 1/1 | 44 1/2 | 2,53 | 2,58 | 2,52 | 2,66 | 2,63 | 2,67 | — | 2,60 |

Digitized by Google

In der Tat zerfällt ja in alkalischer Lösung, wie schon erwähnt, das Ion der Benzoylaminosäure, während in der sauren Lösung die undissoziierte Verbindung der Verseifung unterliegt. Eine sichere theoretische Deutung dieser Erscheinung wird sich erst geben lassen, wenn man an Hand eines größeren Materials feststellen kann, ob die gefundenen Regelmäßigkeiten gültig bleiben.

*Oxyaminosäuren*: Auch bei der Einwirkung von Säure zeigt sich deutlich die verschiedene Verseifungsgeschwindigkeit von O- und N-Benzoyl. Auffallend ist, daß bei *Benzoyl-serin* und bei *Benzoyl-tyrosin* die Verseifung bei 67 Proc. der abspaltbaren Benzoesäure stehen bleibt, wenn man in 80-proc. Schwefelsäure arbeitet. Das kann davon herrühren, daß die Einwirkung der Schwefelsäure von teilweiser Zersetzung begleitet ist. (Braunfärbung der Lösungen.) Man kann aber auch an intramolekulare Anhydridisierung denken.[1]

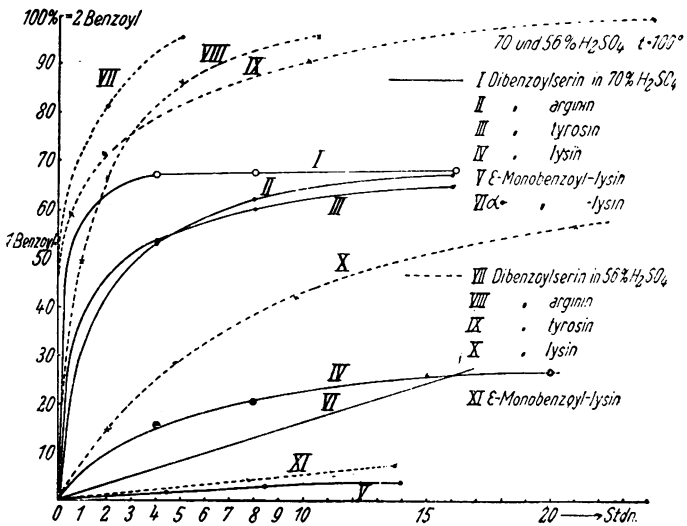

100% = 2 Benzoyl
1 Benzoyl
70 und 56 % $H_2SO_4$ t·100°
I Dibenzoylserin in 70 % $H_2SO_4$
II . arginin
III . tyrosin
IV . lysin
V ε-Monobenzoyl-lysin
VI α- . -lysin
VII Dibenzoylserin in 56 % $H_2SO_4$
VIII . arginin
IX . tyrosin
X . lysin
XI ε-Monobenzoyl-lysin
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 15 20 → Stdn.

Fig. 3.

*Diaminosäuren*: Aus dem *Dibenzoyl-arginin* wird ebenso wie in alkalischer Lösung die erste Benzoylgruppe viel

[1]) z. B. M. Bergmann u. Mitarbeiter, A. **458**, 76 (1927); H. **140**, 139 (1924); **143**, 108 (1925).

Digitized by Google

rascher als die zweite abgespalten. Es ist anzunehmen, daß auch hier zunächst das an die Guanidogruppe gebundene Benzoyl angegriffen wird. *Damit scheidet die Möglichkeit aus, daß etwa in den Benzoylproteinen ein Teil des schwer abspaltbaren Benzoyls in der Guanidogruppe des Arginins verankert ist.*

Besonderes Interesse beansprucht der Vergleich der Verseifungskurven von Dibenzoyl-lysin sowie α- und ε-Benzoyl-lysin. Es geht daraus hervor, daß das in ε-Stellung gebundene Benzoyl viel beständiger ist als das in α-Stellung; die beiden Benzoylgruppen verhalten sich hier *gerade umgekehrt wie bei der Verseifung durch OH-Ionen.* Es ist also in saurer Lösung ε-Benzoyl-lysin, in alkalischer Lösung die α-Verbindung das Hauptprodukt partieller Verseifung.

*Polypeptide*: In analoger Weise wie früher ergibt sich auch hier, daß in der Hauptsache die *Peptidaufspaltung der Abtrennung von Benzoyl vorausgeht.* Entscheidend für die Geschwindigkeit der Reaktion ist die Verseifungsgeschwindigkeit der gebildeten Benzoylaminosäure, jedoch zeigt sich wieder umgekehrt, wie bei der alkalischen Verseifung, hier eine Vergrößerung der Reaktionsgeschwindigkeit gegenüber der einfachen Benzoylaminosäure. Die Deutung dieser Tatsache ergibt sich wie oben auf Grund des experimentellen Befundes, welcher zeigt, daß der *Zusatz von Glykokoll zur Hippursäure deren Verseifungsgeschwindigkeit erhöht* (Tab. I).

## Versuche.

### Methodik.

*Alkalische Verseifung.* Die Bestimmung der abgespaltenen Benzoesäure wurde nach den Angaben von **Goldschmidt und Kinsky**[1]) durchgeführt. Die Probenahme wurde nach zwei Arten vorgenommen: 1. Eine bestimmte Menge Substanz wurde in einer gemessenen Menge NaOH von bekannter Konzentration bei der Versuchstemperatur unter Umschütteln gelöst und dann bei der gleichen Temperatur belassen. Die Verseifung wurde in einem mit Ventil versehenen Jenaer Glaskölbchen oder Silbergefäß durchgeführt (vgl. Fig. 4). Zu bestimmten Zeiten wurden gewünschte Mengen in den mit Eis gekühlten Erlenmeyerkolben gesaugt. Von der kalten Flüssigkeit wurden 20 ccm ab-

[1]) II. 183, 244 (1929).

Digitized by Google

pipettiert, je nach der Stärke der zur Verseifung benutzten Lauge mit 15—25 ccm 2 n-Schwefelsäure angesäuert und 4 mal mit insgesamt 50 ccm Äther ausgeschüttelt. Die vereinigten Ätherauszüge wurden 3 mal mit je 5 ccm destilliertem Wasser gewaschen, in einen 100 ccm-Meßkolben filtriert und mit Äther bis zur Marke aufgefüllt.

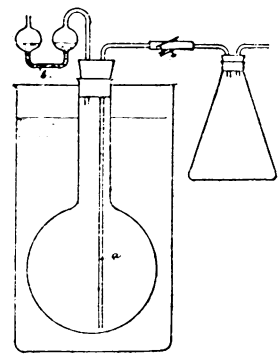


Fig. 4.

2. Jede Benzoesäurebestimmung wurde getrennt in einem Jenaer Reagensglas (bzw. in einem Silbergefäß) vorgenommen, welches mit Gummistopfen und Quecksilberverschluß versehen war, sonst wie 1. Damit sofortige Lösung der Substanz eintreten kann, wurden die Einwagen in beiden Fällen in beiderseits offenen Glasröhrchen vorgenommen.

Zur Bestimmung der gesamten im Äther gelösten *Benzoesäure* + *Benzoylaminosäure* (A)[1] wurden 50 ccm Ätherlösung mit $^n/_{20}$-Barytlauge (Phenolphtalein) titriert. Zur Bestimmung der *Benzoylaminosäure* wurden je 40 ccm Ätherlösung zur Trockne eingedampft, der Rückstand 3 mal mit je 10 ccm Petroläther (50—60°) am Rückflußkühler ausgekocht und das Ungelöste samt dem gut nachgewaschenen Filter mit neutralem Alkohol[2] übergossen und mit $^n/_{20}$-Barytlauge titriert (B).[1] Die zur Neutralisation der abgespaltenen Benzoesäure verbrauchten Kubikzentimeter Barytlösung ergaben sich durch die Differenz A—B=C.[1] D ist die abgespaltene Menge Benzoesäure in Gewichtsprocenten der theoretisch zu erwartenden.[1] Genauigkeit der Methode 1—2 Proc.

Zur Prüfung der Einwirkung des Gefäßmaterials wurde die Verseifung von Hippursäure in gewöhnlichen, Jenaer Glasgefäßen und Silbergefäßen durchgeführt. Die Verseifungszahlen stimmten innerhalb der Fehlergrenzen überein, jedoch störte nach Verwendung von Glasgefäßen beim Ausschütteln mit Äther die kolloide Kieselsäure; auch springen Glasgefäße oft. Dagegen entstehen kleine Differenzen, wenn man bei ein und demselben Benzoylprodukt Methode 1 oder 2 zur Anwendung bringt.

*Saure Verseifung.* Zur sauren Verseifung wurde die Substanz in einem beiderseits offenen Röhrchen eingewogen und in ein Reagensrohr gebracht; dann wurde mit 7 bzw. 3,5 ccm Schwefelsäure bekannter Konzentration übergossen, das Reagensrohr zugeschmolzen und auf Versuchstemperatur gehalten. Nach gewünschter Zeit wurde auf 0° gekühlt, geöffnet, ausgespült und wie oben weiter verfahren.

[1]) Vgl. die Tabellen.

[2]) Der käufliche Alkohol wurde mit Phenolphtalein, dann tropfenweise mit $^n/_{20}$-Lauge versetzt, bis die Lösung schwach rosa war.

Digitized by Google

## Alkalische Verseifung bei 100°.

### *Monoaminosäuren.*

*Hippursäure.*[1]) I. 1,933 g Subst. in 150 ccm; II. 2,577 g Subst. in 200 ccm; III. 3,222 g Subst. in 250 ccm 2-proc. NaOH; je 20 ccm ausgeäthert.

| Versuch | Stunden | A | B | C | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|
| I | $^1/_2$ | 4,34 | 3,04 | 1,30 | 9,0 |
| I | $1^1/_2$ | 5,77 | 2,42 | 3,35 | 23,2 |
| I | 2 | 6,30 | 2,10 | 4,20 | 29,2 |
| II | 3 | 7,94 | 1,81 | 6,13 | 42,5 |
| III | $4^1/_2$ | 9,28 | 1,34 | 7,94 | 55,1 |
| II | 6 | 10,54 | 1,04 | 9,50 | 66,0 |
| II | 7 | 11,30 | 1,12 | 10,18 | 70,7 |
| III | $7^1/_2$ | 11,22 | 0,91 | 10,31 | 71,6 |
| III | 12 | 12,95 | 0,75 | 12,20 | 84,8 |
| III | 14 | 13,40 | 0,65 | 12,75 | 88,6 |
| III | $23^1/_2$ | 13,82 | 0,34 | 13,48 | 93,6 |
| IV. 1,930 g Subst. in 150 ccm; V. 3,221 g Subst. in 250 ccm; VI. 3,221 g Subst. in 250 g 8-proc. NaOH; je 20 ccm ausgeäthert. | | | | | |
| IV | $^1/_2$ | 9,18 | 1,83 | 7,35 | 51,1 |
| VI | $^1/_2$ | 9,18 | 2,12 | 7,06 | 49,0 |
| V | 1 | 11,67 | 0,88 | 10,79 | 75,0 |
| VI | 1 | 11,82 | 1,02 | 10,8 | 75,0 |
| IV | $1^1/_2$ | 13,18 | 0,58 | 12,61 | 87,6 |
| VI | 2 | 13,61 | 0,22 | 13,39 | 93,0 |
| V | 3 | 13,96 | 0,35 | 13,61 | 94,5 |
| VI | 4 | 14,01 | 0,09 | 13,92 | 96,7 |
| V | 6 | 14,09 | 0,25 | 13,84 | 96,2 |
| VI | 7 | 13,98 | 0,08 | 13,90 | 96,6 |
| V | 9 | 14,20 | 0,27 | 13,93 | 96,7 |
| V | $12^3/_4$ | 14,06 | 0,16 | 13,90 | 96,6 |
| 3,221 g Subst. in 250 ccm 4-proc. NaOH; je 20 ccm ausgeäthert. | | | | | |
| — | 1 | 7,41 | 1,51 | 5,90 | 41,0 |
| — | 2 | 10,35 | 1,09 | 9,26 | 64,3 |
| — | 4 | 12,71 | 0,38 | 12,33 | 85,7 |
| — | 7 | 13,53 | 0,11 | 13,42 | 93,1 |
| — | 12 | 14,00 | 0,11 | 13,89 | 96,5 |

[1]) Da die Schmelzpunkte der meisten Benzoylaminosäuren nicht scharf sind und unter Zersetzung erfolgen, wurden alle zur Messung angewandten Substanzen durch Kontrollanalysen auf Reinheit geprüft (Konzentration der Benzoylaminosäuren in allen Versuchen etwa $^n/_{14}$).

Digitized by Google

*Salzeinfluß.*

*Hippursäure + NaCl* ($t = 100°$): 1,933 g Subst. in 150 ccm *2-proc. NaOH* + 13,1 g NaCl; je 20 ccm ausgeäthert.

| Stunden | A | B | C | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|
| 2 | 6,32 | 1,56 | 4,76 | 33 |
| 4 | 9,00 | 1,23 | 7,77 | 54,2 |
| 6 | 10,52 | 0,75 | 9,77 | 68,0 |

1,933 g Subst. in 150 ccm *4-proc. NaOH* + 13,1 g NaCl; je 20 ccm ausgeäthert.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 2 | 10,16 | 0.85 | 9,31 | 64,8 |
| 4 | 12,48 | 0,43 | 12,05 | 83,7 |
| 6 | 13,37 | 0,18 | 13.19 | 91,6 |

*Hippursäure* ($t = 25°$): 1,933 g Subst. in 150 ccm *2-proc. NaOH* + 13,1 g NaCl; je 20 ccm ausgeäthert.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 199 | 3,65 | 2,12 | 1,53 | 10,7 |
| 388 | 4,03 | 1,02 | 3,01 | 20,9 |
| 580 | 5,89 | 1,91 | 3,98 | 27,7 |

1,933 g Subst. in 150 ccm 8-proc. NaOH + 13,1 g NaCl; je 20 ccm ausgeäthert.

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 20 | 3,01 | 1,47 | 1,54 | 10,7 |
| 65 | 5,00 | 0,76 | 4,24 | 29,3 |
| 161½ | 8,67 | 0,69 | 7,98 | 55,5 |

*Hippursäure + Glykokoll.* I. 1,933 g Hippursäure + 0,8 g Glykokoll; II. 1,933 g Subst. + 1,62 g Glykokoll in 150 ccm 2-proc. NaOH.

| Versuch | Stunden | A | B | C | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|
| I | 2 | 6,17 | 2,67 | 3,50 | 24,3 |
| I | 4 | 7,87 | 1,37 | 6,50 | 45,3 |
| I | 7 | 10,40 | 1,37 | 9,03 | 63,0 |
| II | 2 | 6,03 | 3,20 | 2,83 | 19,6 |
| II | 4 | 7,16 | 2,37 | 4,79 | 33,4 |
| II | 7 | 8,82 | 1,49 | 7,33 | 51,0 |

Digitized by Google

*Benzoylalanin* (aktiv aus Seide). I. 2,792 g Subst. in 200 ccm 2-proc. NaOH; II. 2,808 g Subst. in 200 ccm 8-proc. NaOH; je 20 ccm ausgeäthert.

| Versuch | Stunden | A | B | C | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|
| I | 1 | 9,86 | 8,29 | 1,57 | 10,8 |
| I | 2 | 10,56 | 8,20 | 2,36 | 16,3 |
| I | 4 | 10,30 | 6,51 | 3,79 | 26,2 |
| I | 6 | 10,67 | 5,60 | 5,07 | 35,1 |
| II | $^1/_2$ | 10,98 | 7,93 | 3,05 | 21,0 |
| II | 1 | 11,80 | 6,14 | 5,66 | 38,9 |
| II | 2 | 12,54 | 3,96 | 8,58 | 59,0 |
| II | 4 | 13,56 | 1,77 | 11,79 | 81,0 |

*Benzoylvalin* (Methode II). Je 0,320 g Subst. in 20 ccm 2-proc. NaOH.

| Stunden | A | B | C | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|
| 2 | 13,85 | 13,40 | 0,45 | 3,1 |
| 6 | 13,05 | 12,33 | 1,27 | 8,8 |
| $16^1/_3$ | 13,93 | 11,45 | 2,48 | 17,2 |

*Benzoylleucin.* Da nach der Literatur Benzoylleucin in Petroläther etwas löslich sein soll, wodurch Fehler der Bestimmung hervorgerufen werden können, wurde die Löslichkeit bestimmt; die Angabe ist unrichtig (30 ccm Petroläther verbrauchen mit Benzoylleucin geschüttelt 0,05 ccm $^n/_{20}$-Barytlauge).

I. 3,352 g Subst. in 200 ccm 2-proc. NaOH; je 20 ccm ausgeäthert;

II. 5,021 g Subst. in 300 ccm 8-proc. NaOH; je 20 ccm ausgeäthert.

| Versuch | Stunden | A | B | C | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|
| I | 6 | 14,09 | 13,16 | 0,93 | 6,5 |
| I | 12 | 14,04 | 12,13 | 1,91 | 13,4 |
| I | 24 | 14,10 | 10,16 | 3,94 | 27,6 |
| I | 48 | 14,21 | 8,45 | 5,76 | 40,5 |
| II | 40 Min. | 14,11 | 13,27 | 0,84 | 5,9 |
| II | 1 | 14,16 | 13,07 | 1,09 | 7,6 |
| II | 3 | 14,43 | 10,80 | 3,63 | 25,4 |
| II | 6 | 14,34 | 8,07 | 6,27 | 44,0 |
| II | 13 | 14,01 | 4,34 | 9,67 | 67,9 |
| II | 24 | 14,23 | 1,63 | 12,60 | 88,5 |

Digitized by Google

Oxyaminosäuren.

*Dibenzoylserin.*[1]) Je 0,447 g Subst. in 20 ccm 2-proc. NaOH (Methode II).

Nach einer bestimmten Zeit wurde die Verseifung unterbrochen, die neutralisierte Lösung in einen 50 ccm-Meßkolben übergespült und bis zur Marke aufgefüllt, 40 ccm der Lösung wurden zur Benzoylbestimmung, der Rest zur Amino-N-Bestimmung verwendet.

Amino-N. 1 Stunde: 0,990 ccm Subst. 0,360 ccm N. — 2 Stunden: 1,075 ccm Subst. 0,550 ccm N. — 5 Stunden 1,020 ccm Subst. 0,600 ccm N (18°, 748 mm).

| Stunden | A | B | C | D in Proc. | E[2]) in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 22,10 | 0,15 | 21,95 | 77,0 | 51,5 |
| 2 | 24,59 | 0,09 | 24,50 | 85,9 | 71,5 |
| 5 | 27,99 | 0,09 | 27,90 | 98,0 | 83,0 |

*Dibenzoyltyrosin.*[3]) Je 0,555 g Subst. in 20 ccm 2-proc. NaOH (sonst wie Serin).

Amino-N. 1 Stunde: 0,0 ccm N; 2 Stunden: 0,0 ccm N; $5^1/_4$ Stunden: 1,05 ccm Subst. 0,010 ccm N (17,5°, 750 mm). — 24 Stunden: 1,002 ccm Subst. 0,048 ccm N (18°, 748 mm).

| Stunden | A | B | C | D[4]) in Proc. | E in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 27,37 | 14,17 | 13,20 | 46,2 | — |
| 2 | 28,10 | 14,33 | 13,77 | 48,3 | — |
| $5^1/_4$ | 27,39 | 12,06 | 15,33 | 53,9 | 2,1 |
| 24 | 27,72 | 11,03 | 16,69 | 58,5 | 10,3 |

## Diaminosäuren (Methode II).

*Dibenzoyllysin.* Je 0,500 g Subst. in 20 ccm 2-proc. NaOH.

| Stunden | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 4,02 | 2,90 | 1,12 | 3,9 |
| $8^1/_4$ | 13,29 | 4,96 | 8,33 | 29,5 |
| $14^3/_4$ | 16,20 | 2,94 | 13,26 | 46,9 |

[1]) Sörensen, H. 56, 297 (1908).

[2]) E bedeutet gefundenen N in Procenten des für eine $NH_2$-Gruppe berechneten (verseiftes N-Benzoyl).

[3]) E. Schulze, H. 29, 467 (1900).

[4]) Die Genauigkeit der Benzoesäure-Bestimmung ist beim Dibenzoyltyrosin weniger groß, weil der Rückstand nach dem Abdampfen vom Äther als zähes Öl zurückbleibt, das auch nach wiederholtem Auskochen mit Petroläther etwas Benzoesäure festhalten kann.

Digitized by Google

*Dibenzoyllysin.* (Fortsetzung.)

| Stunden | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| $20^{3}/_{4}$ | 16,96 | 1,76 | 15,20 | 53,8 |
| $27^{1}/_{4}$ | 18,52 | 1,16 | 17,36 | 61,4 |
| $31^{1}/_{2}$ | 19,24 | 0,74 | 18,50 | 65,5 |
| $49^{1}/_{4}$ | 21,40 | 0,28 | 21,12 | 74,4 |
| Je 0,500 g Subst. in 8-proc. NaOH. | | | | |
| 1 | 9,56 | 2,68 | 6,88 | 24,4 |
| 5 | 20,26 | 0,82 | 19,44 | 68,8 |
| $8^{3}/_{4}$ | 23,76 | 0,32 | 23,44 | 83,0 |
| $14^{3}/_{4}$ | 25,92 | 0,18 | 25,74 | 91,2 |
| *ε-Monobenzoyllysin.* Je 0,179 g Subst. in 10 ccm 2-proc. NaOH. | | | | |
| 4 | 3,52 | — | 3,52 | 49,3 |
| 8 | 10,32 | — | 10,32 | 72,0 |
| $15^{1}/_{2}$ | 12,75 | — | 12,75 | 89,0 |

*Dibenzoylarginin.*[1] I. 1,350 g Subst.; II. 1,349 g Subst. in 50 ccm 2-proc. NaOH; je 10 ccm ausgeäthert.

| Versuch | Stunden | A | B | C[2] | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|
| II | $^{1}/_{2}$ | 6,16 | — | — | 43,5 |
| I | 1 | 6,95 | — | — | 49,5 |
| I | 2 | 7,55 | — | — | 53,5 |
| II | 4 | 8,43 | — | — | 60,6 |
| I | 8 | 9,22 | — | — | 65,3 |
| II | $10^{1}/_{2}$ | 9,34 | — | — | 66,4 |
| II | $23^{1}/_{2}$ | 9,41 | — | — | 67,8 |
| 2,760 g Subst. in 100 ccm 8-proc. NaOH; je 20 ccm ausgeäthert. | | | | | |
| — | 1 | 16,56 | — | — | 57,3 |
| — | 2 | 18,48 | — | — | 63,9 |
| — | 4 | 22,31 | — | — | 77,2 |
| — | 8 | 25,15 | — | — | 87,1 |

*Präparative Auswertung der Verseifung.* Die Verseifung wurde mit 0,5 n-Barytlauge durchgeführt, nach $^{3}/_{4}$ Stunden unterbrochen, dann wurde mit Schwefelsäure angesäuert, durch Äther die Benzoesäure entfernt, die Schwefelsäure mit Barytlauge neutralisiert, filtriert und eingedampft. Dem Verdampfungsrückstand wurde durch absoluten Alkohol der gebildete Harnstoff entzogen. (Nachgewiesen als Harnstoffnitrat.) Das Ungelöste wurde aus Wasser umkrystallisiert. Schmelzpunkt 220—223° (unscharf).

[1] K. Felix, H. 176, 29 (1928).

[2] In den Äther geht nur die Benzoesäure, da Dibenzoylarginin und Monobenzoylornithin darin unlöslich sind (B = 0).

Digitized by Google

7,407 mg Subst.: 0,772 ccm N (21°, 756 mm). — Amino-N: 0,096 g Subst. in 10 ccm Wasser, 1,00 ccm ergaben 0,96 ccm N; 0,94 ccm 0,94 ccm N (21°, 755 mm).

$C_5H_{11}O_2N_2(COC_6H_5)$ Ber. N 11,92 Amino-N 5,93
Gef. „ 12,04 „ 5,63, 5,85.

Während der Verseifung wurde auch $NH_3$ gebildet. Die Menge blieb aber sehr gering. (In 1 Stunde wurden aus 0,5 g Substanz nur die 2,1 ccm $^n/_{20}$-HCl entsprechende Menge Ammoniak, etwa 4 Proc. der Theorie, abgespalten.

*Benzoylharnstoff.* Je 0,2150 g Subst. in 20 ccm 2-proc. NaOH; 20 Min. verbr. 12,16 ccm $^n/_{20}$-$Ba(OH)_2$ = 99 Proc. abgesp. Benzoesäure, 40 Min. verbr. 13,68 ccm $^n/_{20}$-$Ba(OH)_2$ = 102 Proc.

*Monobenzoylhistidin.*

I. Je 0,185 g Subst. in 10 ccm 2-proc. NaOH; II. Je 0,185 g Subst. in 10 ccm 8-proc. NaOH.

| Versuch | Stunden | A | D in Proc. |
|---|---|---|---|
| I | 1 | 0,33 | 4,5 |
| I | 4 | 0,81 | 12,2 |
| I | 6 | 1,05 | 15,8 |
| I | 21 | 2,63 | 39,5 |
| II | 1 | 0,76 | 10,9 |
| II | 4 | 2,42 | 36,2 |
| II | 9 | 4,24 | 63,5 |
| II | $23^1/_4$ | 6,08 | 91,0 |
| II | 65 | 6,47 | 97,0 |

## Polypeptide.

*Benzoyl-glycyl-glycin.* Je 0,420 g Subst. in 25 ccm 2-proc. NaOH (Bestimmung wie beim Benzoylserin 50 ccm Lösung.)

Amino-N. 1 Stunde: 1,00 ccm Subst. 1,015 ccm N (16°, 761 mm). — 2 Stunden: 0,9 ccm Subst. 0,977 ccm N (18°, 760 mm). — 4 Stunden: 1,02 ccm Subst. 1,360 ccm N (18°, 761 mm). — 10 Stunden: 1,00 ccm Subst. 1,560 ccm N (19°, 758 mm).

| Stunden | A | B | C | D in Proc. | F [1]) in Proc. | G [2]) in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 5,38 | 2,38 | 3,0 | 16,8 | 57,4 | 49,0 |
| 2 | 7,16 | 1,71 | 5,45 | 30,7 | 63,0 | 47,7 |
| 4 | 10,00 | 1,27 | 8,73 | 48,8 | 74,9 | 50,5 |
| 10 | 15,00 | 0,59 | 14,41 | 81,0 | — | — |

[1]) F = gef. Amino-N in Proc. des Gesamt-N.

[2]) G ist aufgespaltener Peptid-N in Proc. des Gesamt-N.

Digitized by Google

*Benzoyl-diglycyl-glycin.* Je 0,42 g Subst. in 20 ccm 2-proc. NaOH.

Amino-N. 2 Stunden: 1,04 g Subst. 0,855 ccm N. — 4 Stunden: 1,01 ccm Subst. 0,860 ccm N (21,5°, 762 mm). — 8 Stunden: 1,02 ccm Subst. 0,910 ccm N (21,5°, 754 mm).

| Stunden | A | B | C | D in Proc. | F in Proc. | G in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 2,40 | 0,69 | 1,71 | 24,0 | 77,0 | 69 |
| 4 | 3,47 | 0,51 | 2,96 | 41,3 | 80,3 | 66 |
| 8 | 4,72 | 0,34 | 4,38 | 61,3 | 83,0 | 63 |

*Benzoyl-alanyl-glycyl-glycin.* Je 0,420 g Subst. in 20 ccm 2-proc.NaOH.

Amino-N. 2 Stunden: 1,93 ccm Subst. 2,235 ccm N. — 4 Stunden: 1,00 ccm Subst. 1,930 ccm N (21,5°, 760 mm). — 8 Stunden: 1,00 ccm Subst. 1,545 ccm N (20,5°, 762 mm).

| Stunden | A | B | C | D in Proc. | F in Proc. | G in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 2 | 8,18 | 6,60 | 1,58 | 11,6 | 56,3 | 52,4 |
| 4 | 7,50 | 5,15 | 2,35 | 17,3 | 67,5 | 61,7 |
| 8 | 8,82 | 4,20 | 4,62 | 33,8 | 76,0 | 64,7 |

*Alkalische Verseifung bei 25°.*

*Hippursäure.* I. 3,221 g Subst. in 250 ccm 2-proc. NaOH; II. 3,221 g Subst. 250 ccm 8 % NaOH; je 20 ccm ausgeäthert.

| Versuch | Stunden | A | B | C | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|
| I | 71 | 4,14 | 3,51 | 0,63 | 4,3 |
| I | 142 | 4,42 | 3,34 | 1,08 | 7,5 |
| I | 238½ | 5,40 | 3,77 | 1,63 | 11,3 |
| I | 287 | 4,77 | 3,01 | 1,76 | 12,2 |
| I | 352 | 5,44 | 3,16 | 2,28 | 15,8 |
| II | 70½ | 7,01 | 2,54 | 4,48 | 31,0 |
| II | 141 | 9,03 | 1,75 | 7,28 | 50,5 |
| II | 237 | 11,41 | 1,18 | 10,23 | 71,0 |
| II | 286½ | 12,19 | 1,09 | 11,10 | 77,1 |
| II | 351½ | 12,56 | 0,72 | 11,84 | 82,2 |

Digitized by Google

*Dibenzoylserin.* I. Je 0,224 g Subst. in 10 ccm 2-proc. NaOH; Amino.N: Kein N gef.; II. 0,224 g Subst. in 10 ccm 8-proc. NaOH.

| Versuch | Stunden | A | B | C | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|
| I | $2^1/_2$ | 7,58 | 0,07 | 7,51 | 52,5 |
| I | 6 | 8,00 | 0,06 | 7,94 | 55,0 |
| I | $18^1/_2$ | 7.50 | 0,05 | 7,45 | 52,5 |
| I | 66 | 7,69 | 0,07 | 7,62 | 53,5 |
| II | 2 | 7,74 | 0,14 | 7,60 | 53,2 |

*Dibenzoyltyrosin.* Je 0,555 g Subst. in 20 ccm 2-proc. NaOH; Amino-N: kein N gefunden.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| — | 2 | 27,42 | 15,20 | 12,22 | 42,8 |
| — | 4 | 27,00 | 13,82 | 13,18 | 46,0 |
| — | 8 | 27,46 | 14,80 | 12,66 | 44,0 |
| — | 24 | 27,10 | 13,92 | 13,18 | 46,0 |

## Saure Verseifung bei 100°.

### *Monoaminosäuren.*

Die Verseifungsgeschwindigkeit der Hippursäure wurde in Schwefelsäure verschiedener Konzentration durch Unterbrechung der Verseifung nach 9 Stunden verglichen. Eine Verminderung der Konzentration der Schwefelsäure unter 40 Proc. war nicht möglich, weil schon in 30-proc. Säure die Hippursäure erst nach 15 Minuten bei 100° in Lösung ging.

Je 0,20 g Hippursäure in 7 ccm Schwefelsäure; Verseifungsdauer 9 Std.

| Vol.-Proc. $H_2SO_4$ [1]) | A | B | C | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|
| 30 | 11,14 | — | 11,14 | 99,5 |
| 40 | 10,87 | — | 10,87 | 97,0 |
| 56 | 8,32 | 1,02 | 7,30 | 65,0 |
| 60 | 6,81 | 2,27 | 4,54 | 40,5 |
| 65 | 3,67 | 1,51 | 2,16 | 19,2 |
| 70 | 2,48 | 1,37 | 1,11 | 9,5 |
| 80 | 3,31 | 2,88 | 0,43 | 3,9 |

Die saure Verseifung der Hippursäure und der meisten anderen Benzoylaminosäuren wurden bei zwei Konzentrationen (70 Vol.-Proc. $H_2SO_4$ und 56 Vol.-Proc. = 70 Gew.-Proc. $H_2SO_4$) durchgeführt.

[1]) Hergestellt durch Mischen von z. B. 80 Volumteilen $H_2SO_4$ konz. und 20 Volumteilen $H_2O$.



Digitized by Google

*Hippursäure.* I. Je 0,2 g Subst. in 7 ccm 56-vol.-proc. $H_2SO_4$; II. Je 0,2 g Subst. in 7 ccm 70-vol.-proc. $H_2SO_4$.

| Versuch | Stunden | A | B | C | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|
| I | 1 | 4,18 | 2,96 | 1,22 | 10,9 |
| I | 2 | 5,18 | 3,50 | 1,68 | 15,0 |
| I | 2 | 3,82 | 1,92 | 1,90 | 17,0 |
| I | 5 | 6,01 | 1,98 | 4,03 | 36,0 |
| I | $10^3/_4$ | 7,92 | 0,60 | 7,32 | 65,8 |
| I | 15 | 9,58 | 0,54 | 9,04 | 80,5 |
| I | 20 | 10,10 | 0,20 | 9,90 | 88,4 |
| II | $4^1/_2$ | 2,87 | 2,19 | 0,68 | 6,1 |
| II | 9 | 2,48 | 1,37 | 1,11 | 9,5 |
| II | 16 | 3,97 | 1,91 | 2,06 | 18,4 |

*Hippursäure + Glykokoll.* Je 0,20 g Hippursäure + 0,08 g Glykokoll in 7 ccm 70-proc. $H_2SO_4$.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| — | 2 | 1,89 | 1,60 | 0,29 | 2,6 |
| — | 4 | 2,31 | 1,65 | 0,66 | 5,9 |
| — | 8 | 3,07 | 1,65 | 1,42 | 12,7 |
| — | 16 | 4,10 | 1,51 | 2,59 | 23,1 |

*Benzoylalanin.* I. 0,22 g Subst. in 7 ccm 68—70-proc. $H_2SO_4$; II. 0,22 g Subst. in 7 ccm 70-proc. $H_2SO_4$.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| I | 2 | 7,76 | 6,88 | 0,88 | 7,8 |
| I | 4 | 8,21 | 6,58 | 1,63 | 14,2 |
| I | 4 | 7,70 | 6,03 | 1,67 | 14,7 |
| I | 8 | 9,15 | 6,51 | 2,64 | 23,3 |
| I | 13 | 8,27 | 4,65 | 3,62 | 31,9 |
| II | 4 | 4,67 | 3,98 | 0,69 | 4,1 |
| II | $7^1/_2$ | 6,73 | 5,27 | 1,46 | 12,9 |
| II | 14 | 6,74 | 4,12 | 2,62 | 23,1 |

*Benzoylvalin.* Je 0,32 g Subst. in 7 ccm 70-proc. $H_2SO_4$.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| — | $3^1/_2$ | 12,43 | 11,28 | 1,15 | 7,9 |
| — | 7 | 14,07 | 11,74 | 2,33 | 16,2 |
| — | $15^1/_2$ | 13,93 | 9,60 | 4,33 | 30,0 |

Digitized by Google

*Benzoylleucin.* I. Je 0,25 g Subst. in 7 ccm 56-proc. $H_2SO_4$; II. Je 0,25 g Subst. in 7 ccm 70-proc. $H_2SO_4$.

| Versuch | Stunden | A | B | C | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|
| I | 2 | 10,79 | 10,00 | 0,79 | 7,4 |
| I | 8 | 10,81 | 8,23 | 2,58 | 24,3 |
| I | 13 | 10,85 | 7,00 | 3,85 | 36,2 |
| II | 4 | 10,39 | 9,25 | 1,14 | 10,7 |
| II | 8 | 10,58 | 8,83 | 1,75 | 16,4 |
| II | 14 | 10,56 | 7,39 | 3,17 | 29,7 |

*Oxyaminosäuren.*

*Dibenzoylserin.* I. Je 0,224 g Subst. in $3^1/_2$ ccm 56-proc. $H_2SO_4$; II. Je 0,18 g Subst. in $3^1/_2$ ccm 70-proc. $H_2SO_4$.

| Versuch | Stunden | A | B | C | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|
| I | 2 | 12,10 | 0,34 | 11,76 | 82,0 |
| I | 5 | 13,50 | — | 13,50 | 95,5 |
| II | 4 | 7,81 | 0,09 | 7,72 | 67,4[1]) |
| II | 8 | 7,82 | 0,07 | 7,75 | 67,5 |
| II | 16 | 8,19 | 0,39 | 7,80 | 67,9 |

*Dibenzoyltyrosin.* I. Je 0,555 g Subst. in 7 ccm 56-proc. $H_2SO_4$.

Amino-N. 2 Stunden: 1,80 ccm Subst. 0,175 ccm N (18°, 743 mm). — $8^1/_4$ Stunden: 1,80 ccm Subst. 0,465 ccm N (19,5°, 743 mm). — 24 Stunden: 1,80 ccm Subst. 0,565 ccm N (18°, 745 mm).

II. 0,22 g Subst. in $3^1/_2$ ccm 70-proc. $H_2SO_4$.

| Versuch | Stunden | A | B | C | D in Proc. | E[2]) in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 2 | 22,09 | 1,01 | 21,08 | 72,0 | 27,1 |
| I | $8^1/_4$ | 26,11 | 3,35 | 22,85 | 80,0 | 71,7 |
| I | 24 | 28,40 | 0,04 | 28,36 | 99,5 | 89 |
| II | 4 | 6,32 | 0,27 | 6,05 | 53,6[3]) | |
| II | 8 | 7,23 | 0,47 | 6,76 | 60,2 | |
| II | 16 | 7,70 | 0,39 | 7,31 | 65,0 | |

[1]) Die Proben färben sich mit der Zeit immer stärker braun. In zugeschmolzenem Rohr entsteht Druck (Gasentwicklung).

[2]) E = Amino-N in Procent des Gesamt-N.

[3]) Die Proben färben sich mit der Zeit braun, sind aber viel heller als beim Serin (keine Gasentwicklung).



Digitized by Google

*Diaminosäuren.*

*Dibenzoyllysin.* I. Je 0,25 g Subst. in $3^1/_2$ ccm 56-proc. $H_2SO_4$; II. desgl. in 70-proc. $H_2SO_4$.

| Versuch | Stunden | A | B | C | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|
| I | 2 | 4,85 | 2,75 | 2,10 | 14,9 |
| I | $4^3/_4$ | 6,50 | 2,47 | 4,03 | 28,5 |
| I | 5 | 6,24 | 1,65 | 4,59 | 32,4 |
| I | $9^1/_4$ | 7,09 | 1,24 | 5,85 | 41,5 |
| I | 21 | 8,49 | 0,55 | 7,94 | 56,5 |
| I | 49 | 11,57 | 0,55 | 11,02 | 78,2 |
| II | 4 | 5,78 | 3,49 | 2,29 | 16,2 |
| II | 8 | 4,30 | 1,44 | 2,86 | 20,2 |
| II | 20 | 6,41 | 2,68 | 3,73 | 26,4 |

*ε-Monobenzoyllysin.* I. Je 0,178 g Subst. in $3^1/_2$ ccm 56-proc. $H_2SO_4$; II. 0,179 g Subst. in 3,5 ccm 70-proc. $H_2SO_4$.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| I | $7^3/_4$ | 0,60 | — | — | 8,27 |
| I | 14 | 1,03 | — | — | 14,4 |
| II | $4^1/_2$ | 0,29 | — | — | 3,9 |
| II | $8^1/_2$ | 0,43 | — | — | 6,0 |
| II | 14 | 0,55 | — | — | 7,6 |

*α-Monobenzoyllysin.* I. 0,0217 g Subst. in 0,35 ccm 70-proc. $H_2SO_4$; $7^1/_2$ Stunden verbr. 0,33 ccm $^n/_{20}$-$Ba(OH)_2$, entspr. 19 Proc. abgesp. Benzoesäure; II. 0,0271 g Subst. in 0,35 ccm 70-proc. $H_2SO_4$ verbr. in 15 Stunden 1,16 ccm $^n/_{20}$-$Ba(OH)_2$ entspr. 54 Proc. abgesp. Benzoesäure.[1])

*Präparative Darstellung von α-Monobenzoyl-lysin.*

5 g Dibenzoyllysin wurden in 250 ccm, 2-proc. NaOH gelöst und 8 Stunden auf 100° erhitzt. (Analyse: 40 Proc. Benzoyl abgespalten.) Die Lösung wurde angesäuert, das Ausgeschiedene (Benzoesäure + Dibenzoyllysin) abgenutscht; das durch Auswaschen mit Äther von der Benzoesäure befreite Dibenzoyllysin wurde noch einmal mit 2-proc. NaOH 8 Stunden auf 100° erhitzt und wie oben weiter behandelt; die beiden vereinigten Filtrate wurden durch Ausäthern von der gelösten Benzoesäure befreit und im Vakuum bis zur sirupösen Konsistenz eingedampft. Der Rückstand wurde mit absolutem Alkohol ausgekocht und die alkoholische Lösung bei 45° im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde mit Wasser aufgenommen und mit Ammoniak genau neutralisiert. Dabei fiel zuerst ein voluminöser Niederschlag aus, der aber fast keine organische Substanz enthielt; das Filtrat derselben wurde auf die Hälfte eingeengt und über Nacht stehen lassen.

[1]) Über die hierfür verwendete Bestimmungsmethode wird an anderer Stelle berichtet.

Digitized by Google

Der ausgefallene krystalline, aus dünnen Nadeln bestehende Niederschlag (A) schmolz bei 191°. Durch mehrmaliges Umkrystallisieren aus Wasser stieg der Schmelzpunkt auf 219°. Ausbeute 0,05 g.[1])

Die erste Mutterlauge wurde wieder auf die Hälfte eingedampft und über Nacht der Krystallisation überlassen. Das Gemisch von Nadeln und flachen Prismen (B) schmolz bei 259°, nach dem Umkrystallisieren bei 253°.[2]) Die Mutterlauge von (B) wurde wie oben verarbeitet. Die ausgefallenen Krystalle schmolzen bei 270°. Mischschmelzpunkt mit ε-Monobenzoyllysin unverändert. Ausbeute sehr gering.

*Dibenzoylarginin.* I. Je 0,277 g Subst. in $3^1/_2$ ccm 56-proc. $H_2SO_4$; II. Je 0,22 g Subst. in $3^1/_2$ ccm 70-proc. $H_2SO_4$.

| Versuch | Stunden | A | D in Proc. |
|---|---|---|---|
| I | 1 | 7,19 | 49,5 |
| I | 2 | 9,67 | 67,0 |
| I | 5 | 12,53 | 86,5 |
| I | $10^1/_2$ | 13,81 | 95,5 |
| II | 4 | 6,10 | 53,1 |
| II | 8 | 7,16 | 62,4 |
| II | 16 | 7,73 | 67,3 |

## *Polypeptide.*

*Benzoyl-glycyl-glycin.* I. Je 0,420 g Subst. in 7 ccm 56-proc. $H_2SO_4$.

Amino-N. 1,80 ccm Subst. 0,940 ccm N (18°, 760 mm). — 4 Stunden: 1,80 ccm Subst. 1,160 ccm N (18,5°, 760 mm). — 10 Stunden: 1,80 ccm Subst. 1,333 ccm N (19°, 758 mm). — 18 Stunden: 1,785 ccm Subst. 1,508 ccm N (18,5°, 757 mm).

II. Je 0,260 g Subst. in 7 ccm 70-proc. $H_2SO_4$.

| Versuch | Stunden | A | B | C | D in Proc. | F[3]) in Proc. | G[3]) in Proc. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| I | 2 | 6,11 | 1,28 | 4,83 | 27,1 | 60,7 | 47,2 |
| I | 4 | 9,73 | 1,28 | 8,45 | 47,5 | 71,6 | 48,0 |
| I | 10 | 14,31 | 0,76 | 13,55 | 76,2 | 82,5 | 44,5 |
| I | 18 | 16,63 | 0,25 | 16,38 | 92,0 | 94,0 | 48,0 |
| II | 4 | 3,25 | 2,66 | 0,59 | 5,4 | | |
| II | 8 | 2,18 | 0,82 | 1,36 | 12,3 | | |
| II | 16 | 3,33 | 1,10 | 2,23 | 20,1 | | |

[1]) *Anmerkung bei der Korrektur*: Nach Fertigstellung der Arbeit ist von Enger und Halle das α-Benzoyl-lysin präparativ gut zugänglich gemacht worden; der Schmelzpunkt liegt höher wie der von uns angegebene. H. **191**, 108 (1930).

[2]) Mischung von α- und ε-Benzoyllysin.

[3]) F und G haben dieselbe Bedeutung wie auf S. 209.

Digitized by Google

*Benzoyl-diglycyl-glycin.* Je 0,21 g Subst. in $3^1/_2$ ccm 70-proc. $H_2SO_4$.

| Stunden | A | B | C | D in Proc. |
|---|---|---|---|---|
| 3 | 1,47 | 0,91 | 0,56 | 7,8 |
| $7^1/_2$ | 2,09 | 1,10 | 0,99 | 13,9 |
| 15 | 2,57 | 1,03 | 1,54 | 21,5 |
| *Benzoyl-alanyl-glycyl-glycin.* Je 0,21 g Subst. in $3^1/_2$ ccm $H_2SO_4$. | | | | |
| 2 | 3,85 | 3,57 | 0,28 | 4,1 |
| 4 | 4,24 | 3,57 | 0,67 | 9,8 |
| 8 | 4,78 | 3,42 | 1,36 | 20,0 |

(Abgeschlossen am 12. November 1930.)

Digitized by Google

# Über den Mechanismus der Oxydationsvorgänge. XXVI. Weitere Studien über die dehydrierenden Enzyme der Milch;

von *Heinrich Wieland* und *Thomas Fotheringham Macrae.*

Mit 10 Figuren im Text.

[Aus dem Chem. Laboratorium der Bayr. Akademie der Wissenschaften zu München.]

(Eingelaufen am 18. Oktober 1930.)

Inhaltsübersicht.


| | Seite |
|---|---|
| Die Änderung der enzymatischen Wirksamkeit in der Milch | 218 |
| Versuche zur Reinigung der Enzyme | 222 |
| Wirkung des Vakuums auf Enzymlösungen | 225 |
| Die enzymatische Autoxydation der Aldehyde | 228 |
| Der Einfluß der Blausäure | 236 |
| Die enzymatische Autoxydation der Aldehyde bei Gegenwart von Methylenblau | 238 |
| Der Einfluß von Hydroperoxyd | 239 |
| Einige weitere Versuche zur Frage nach der Einheitlichkeit des Enzyms | 242 |
| Über den Einfluß der Substrat-Konzentration | 243 |
| Die Cannizzarosche Reaktion | 244 |


Die letzte Untersuchung über die Dehydrase der Milch, gemeinsam mit B. Rosenfeld[1]), hat noch verschiedene Fragen offen gelassen, die jetzt bearbeitet worden sind. Daß die Purine Xanthin und Hypoxanthin einerseits, die Aldehyde anderseits, nicht von einem und demselben Enzym dehydriert werden, ist zwar wahrscheinlich gemacht, aber nicht mit Sicherheit festgestellt worden. Wir bringen verschiedene neue Beobachtungen, die auch für die Zweiheit des Enzymsystems sprechen, so daß wir diese jetzt für ziemlich sicher bewiesen ansehen. Besonders ausführlich haben wir uns mit der enzymatischen Dehydrierung der

[1]) A. 477, 32 (1929).



Digitized by Google

Aldehyde beschäftigt und mit dem intermediären Auftreten des Hydroperoxyds, das nun auch bei dieser Reaktion einwandfrei abgefangen wurde.

Der letzte Abschnitt der vorliegenden Mitteilung enthält die Ergebnisse des ausführlichen Studiums der durch das Milchenzym beschleunigten Cannizzaroschen Reaktion. Außer diesen Hauptgegenständen finden sich noch eine Reihe von Wahrnehmungen wiedergegeben, die am enzymatischen Verhalten der Milch gemacht sind, die aber vielleicht für die Fermentforschung auch einiges allgemeines Interesse haben.

## Die Änderung der enzymatischen Wirksamkeit in der Milch.

Wenn man die dehydrierende Wirkung steril gehaltener Milch gegenüber Xanthin und Methylenblau bald nach dem Melken ermittelt, so findet man auffallend niedere Werte. Die Wirksamkeit steigert sich dann langsam und erreicht nach 2—4 Tagen ein Maximum, in dem die Zahl der Dehydrase-Einheiten auf das 3—4fache angestiegen ist. Diese außerordentliche Aktivitätserhöhung ist in 7 Milchproben von 3 Kühen aus verschiedenen Ställen zu verschiedenen Jahreszeiten festgestellt worden und ist zweifellos eine generelle Erscheinung. Sehr bemerkenswert ist, daß sich die Aldehydrasewirkung unter den angegebenen Umständen kaum erhöht. Wir erblicken in dieser Tatsache einen neuen Hinweis darauf, daß Xanthin-dehydrase und Aldehydrase zwei verschiedene Fermente sind.

Die Prüfung wurde in der genau beschriebenen Weise[1]) vorgenommen. Die einzigen Änderungen, die sich als vorteilhaft erwiesen, bestanden darin, daß die Substrate (Xanthin und Salicylaldehyd) in der MB-Lösung aus der Mikrobürette der Milch hinzugefügt wurden, und daß man die Konzentration des Salicylaldehyds auf 0,4 ccm $^{m}/_{50}$ (gegen 0,2) erhöhte.

Es handelt sich um Milch von 3 Kühen, denen je I und II, III—VI und VII zugehören. Sofort nach dem Melken wurde die Milch mit Thymol sterilisiert, zu V wurde außerdem Toluol gefügt.

[1]) A. **477**, 41 (1929).

Digitized by Google

Tabelle 1.

| 1 ccm Milch vom | | I 6. XI. 1929 | II 21. I. 1930 | III 30. IV. 1930 | IV 1. V. 1930 | V 5. V. 1930 | VI 17. VI. 1930 | VII 20. VI. 1930 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Anfangswerte | X E | 0,76 | 0,99 | 0,85 | 0,76 | 0,42 | 0,69 | 0,65 |
| | Sa E | 1,07 | 1,14 | 0,75 | 0,74 | 0,64 | 0,65 | — |
| X E/Sa E | | 0,71 | 0,87 | 1,13 | 1,03 | 0,66 | 1,06 | — |
| Endwerte | X E | 2,22 | 3,51 | 2,70 | 2,66 | 2,18 | 2,08 | 2,28 |
| | Sa E | 1,10 | 1,41 | 1,08 | 1,03 | 0,87 | 0,88 | — |
| X E/Sa E | | 2,02 | 2,49 | 2,50 | 2,58 | 2,50 | 2,36 | — |

Wir bringen für IV und V die einzelnen Meßwerte im Kurvenbild (Fig. 1). Der verschiedenartige Verlauf der X E- und der Sa E-Kurven fällt deutlich in die Augen.

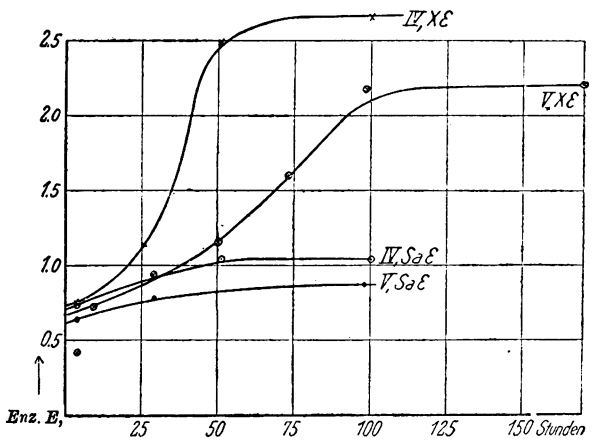



Fig. 1. Spontane Aktivitätssteigerung von Milch.

Der Unterschied im Enzymgehalt ist, wie schon früher hervorgehoben wurde, bei verschiedenen Milchen, auch von der gleichen Kuh, ziemlich bedeutend; er schwankt um den gleichen Anfangsmittelwert von 0,73 XE pro 1 ccm um 40 Proc. nach unten und oben und steigert sich ziemlich gleichmäßig auf den etwa 3,4fachen Endwert. In der Geschwindigkeit, mit der dieser Endwert erreicht wird, bestehen aber indi-



Digitized by Google

viduelle Unterschiede. Daß die höchst auffallende spontane Aktivitätssteigerung nicht auf die Beteiligung von Bakterien zurückzuführen ist, wird durch folgende Beobachtung bewiesen.

Als die Milch sofort nach dem Melken mit Eis gekühlt wurde, zeigte sie bereits nach 3 Stunden in 1 ccm 2,5 X E. Dieser Wert änderte sich nicht im Verlauf von 2 Tagen. Ebenso enthielt Milch aus 3 verschiedenen Milchgeschäften, die vorschriftsmäßig gekühlt war, nach 6 Stunden 2,43, 2,58 und 2,50 X E und erfuhr auch bei 2tägigem Stehen keine Änderung ihres Enzymgehaltes.

Weder durch kurzes Evakuieren, noch durch langsames Durchleiten von Stickstoff und Luft während 3 Stunden wurde in nicht gekühlter Milch eine Änderung der Wirksamkeit hervorgerufen.

Tabelle 2.

| 1 ccm Milch | unbehandelt | mit $N_2$ | mit Luft |
|---|---|---|---|
| X E | 0,65 | 0,68 | 0,65 |

Als man dagegen einen sehr kräftigen Luftstrom 2 Stunden lang durch Milch hindurchströmen ließ, war die enzymatische Wirksamkeit auf mehr als den doppelten Wert gestiegen. Das gleiche Ergebnis wurde dadurch erzielt, daß die Milch 20 Minuten lang, sei es unter Luft, sei es unter Stickstoff, kräftig geschüttelt wurde. Nach 1stündigem Schütteln war sogar der volle Endwert erreicht.

Tabelle 3.

| 1 ccm Milch | unbehandelt | 2 Stdn. lebhafter Luftstrom | 20 Min. Schütteln unter Luft | 20 Min. Schütteln unter $N_2$ | unbehandelt | bei 37° i. V. | 1 Stde. Schütteln unter $N_2$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| X E | 0,95 | 2,27 | 2,27 | 2,33 | 1,03 | 1,02 | 2,85 |

Die mikroskopische Prüfung der durch Schütteln aktivierten Milch zeigte, daß eine Vergrößerung der Fettkügelchen eingetreten war. Damit ist die von uns beobachtete Erscheinung der Wirksamkeitssteigerung auf eine Veränderung der Oberflächenadsorption zurückgeführt. Es hat den An-

Digitized by Google

schein, als ob das Enzym, und zwar ganz vorwiegend die Xanthin-dehydrase, in der frisch gemolkenen Milch durch Oberflächenbindung an dem fein verteilten Fett passiviert sei. In dem Maße, als die Fettoberfläche sich durch Zusammenballung verkleinert — ein Vorgang der durch Schütteln beschleunigt wird —, löst sich das Enzym ab und gelangt zur Wirksamkeit. Es ist interessant, daß dieser Prozeß auch durch Abkühlung der Milch beschleunigt wird.

Bei der Untersuchung von Wieland und Rosenfeld (a. a. O. S. 43) wurde in 3 Fällen Milch von auffallend geringem Enzymgehalt festgestellt, während sonst die Angaben unseren Endwerten entsprechen. Damals wurde die Milch nach der Entnahme durchgeschüttelt und meist gekühlt, und so kommt es, daß bei der Wertbestimmung alsbald der Endwert erreicht war. Bei den 3 Proben mit den niederen Enzymwerten — es waren die ersten — hat offenbar die aktivierende Behandlung gefehlt, der man, unbewußt der Wirkung, später die Milch unterworfen hat.

Durch die oben gegebene Erklärung wird es verständlich, daß die Steigerung der enzymatischen Wirksamkeit in *Magermilch* eine viel kleinere ist als in der ursprünglichen Vollmilch. Hier ist der größte Teil des Fettes im Rahm abgeschieden und der Ablösungsvorgang, den wir oben erörtert haben, findet in viel geringerem Umfang statt.

Tabelle 4.

2 Proben von I und II (Tab. 1). Die Zeit ist von der Entnahme der Milch an angegeben.

| 1 ccm Magermilch | Nach 4 Stdn. | Nach 48 Stdn. | Nach 96 Stdn. | Nach 4 Stdn. | Nach 28 Stdn. | Nach 52 Stdn. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| X E | 0,56 | 0,69 | 0,86 | 0,87 | 1,23 | 1,25 |
| Sa E | 0,34 | 0,35 | — | 0,42 | 0,47 | 0,47 |

Dagegen vollzieht sich die Aktivierung im *Rahm* viel rascher als in Vollmilch.

Ein Teil von Milch III (Tab. 1) wurde 2 Stunden nach dem Melken zentrifugiert. 2 g des erhaltenen Rahms verdünnte man mit Thymolwasser auf 20 ccm. Je 1 ccm diente zur Messung.

Digitized by Google

| | Zu Anfang | Nach 24 Stdn. |
|---|---|---|
| X E . . . . . | 2,50 | 5,56 |
| Sa E . . . . . | 1,51 | 1,71 |

Eine genauere Messung bringt die folgende Tabelle, bei der Rahm von Milch IV wie oben geprüft wurde.

Tabelle 5.

| Stdn. nach Zentrifug. | 1 | 2 | 2,5 | 5,5 | 6 | 8,5 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| X E | 0,49 | — | 0,85 | 1,53 | — | 2,30 |
| Sa E | — | 1,01 | — | — | 1,57 | — |

Durch die hier wiedergegebenen Versuche und ihre Erklärung dürfte auch eine Angabe von Dixon und Kodama[1]), nach der bei der Scheidung von Milch in Magermilch und Rahm eine Steigerung der Wirksamkeit auf das 4 fache festgestellt wurde, ihre Deutung finden.

*Versuche zur Reinigung der Enzyme.*

Die Enzympräparate, die hier benutzt sind, wurden nach der von Wieland und Rosenfeld angegebenen Methode aus Rahm dargestellt. Die Aktivität solcher Präparate ließ sich ohne großen Verlust auf mehr als das Doppelte steigern, indem man die wäßrige Lösung mit Acetatpuffer $p_H = 4{,}5$ bei 37° fällte. Der so zu gewinnende Niederschlag ist von einem großen Teil von Begleitstoffen befreit und wurde für die späteren Versuche über die Cannizzarosche Reaktion verwendet.

150 mg Enzympräparat aus Rahm wurden in 12 ccm Wasser von 37° gelöst. Zu dieser Lösung kamen 3 ccm $^m/_4$-Acetatpuffer $p_H = 4{,}5$, dann wurde 2 Minuten lang bei 37° geschüttelt. Die Fällung wurde abzentrifugiert, einmal mit 10 ccm Wasser, dem einige Tropfen der gleichen Pufferlösung hinzugefügt waren, gewaschen und hierauf erneut an der Zentrifuge abgeschieden. Der nicht getrocknete Niederschlag war leicht löslich in 10 ccm $^m/_{10}$-Phosphatpuffer $p_H = 8{,}0$, wie er zu den Aktivitätsbestimmungen benutzt wird. Beim Trocknen verliert das gereinigte Präparat erheblich an Wirksamkeit.

Drei Ansätze mit je 150 mg Enzympräparat gaben 59,0 (A′),

[1]) Bio. Jl. 20, 1104 (1926).

Digitized by Google

55,5 (B'), 57,0 (C') mg an angereicherter Fällung. Das Trockengewicht wurde an Proben bestimmt.

Tabelle 6.

| | A | B | C | A' | B' | C' |
|---|---|---|---|---|---|---|
| XE | 81,0 | 81,0 | 88,2 | 62,9 | 67,2 | 74,5 |
| Sa | 28,7 | 28,7 | 30,5 | 23,7 | 24,0 | 25,5 |

Eine Änderung im Verhältnis von Xanthin-dehydrase zu Aldehydrase wird, wie man sieht, bei dem Verfahren nicht erreicht.

Die *Adsorption der Enzyme aus Molke an Kaolin* führt auch nicht zu einer Änderung von XE/SaE; jedoch lassen sich bei Anwendung geringer Mengen von Adsorbens erhebliche Mengen störender Beimengungen entfernen. Die Elution mit $^{n}/_{50}$-Ammoniak gab nur 15—20 Proc. an Enzym zurück und auch hierbei blieb das frühere Verhältnis der beiden Wirkungen bestehen.

200 ccm Magermilch wurden mit 0,5 g Lab bei 37° gefällt. Die in der üblichen Weise vom Casein getrennte Molke hatte nichts an enzymatischer Wirkung verloren.

| Je 1 ccm | Magermilch | Molke |
|---|---|---|
| XE . . . . . | 1,22 | 1,19 |
| SaE . . . . . | 0,45 | 0,43 |

Zur Voradsorption schüttelte man 40 ccm Molke mit 4 ccm einer Suspension, die 5 g Kaolin in 100 ccm enthielt. Das Ergebnis dieser Adsorption und der mit größeren Mengen von Kaolin zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 7.

| mg Kaolin | 200 | 400 | 800 | 1000 | 1200 |
|---|---|---|---|---|---|
| Proc. XE adsorb. | 1,3 | 30,1 | 47,6 | 81,6 | 95,3 |
| „ SaE „ | 9,5 | 19,7 | 52,3 | 85,0 | 95,5 |

Wieland und Rosenfeld haben eine schwer verständliche Wirkung von Bicarbonat auf die Enzyme in Magermilch festgestellt. Dabei wird Aldehydrase sehr stark,

Digitized by Google

Xanthin-dehydrase nicht merklich geschädigt. In ähnlicher Weise verhielt sich *Molke* gegenüber *Bicarbonat*; nur ist die Hemmung geringer als dort.

In 60 ccm Molke löste man bei 37° 1,5 g $NaHCO_3$ und bestimmte nach 10 Minuten die Wirksamkeit, nachdem man vorher mit $^m/_5$-primärem Phosphat auf $p_H = 8{,}0$ gebracht hatte. Der Gehalt an XE betrug jetzt im Durchschnitt von 2 Versuchen 98,5 Proc. des anfänglichen, der an Sa E 44,5 Proc. Als man das Präparat aus Rahm in gleicher Weise der Einwirkung von Bicarbonat überließ, wurde die Wirksamkeit *beider* Fermente völlig unverändert gefunden. Daraus geht hervor, daß das Bicarbonat nicht als chemisches Reagens gegenüber der Aldehydrase wirkt, sondern daß es sich offenbar um eine spezifische Zustandsänderung handelt.

Den Befund, daß bei der Ausfällung von Calcium-oxalat aus Molke vornehmlich die Aldehydrase adsorptiv entfernt werde[1]), konnten wir nicht bestätigen. Dagegen ist es gelungen, aus vorgereinigter Molke mit Calcium-carbonat die Xanthindehydrase herauszuholen und die Aldehydrase, wenigstens in Lösung, abzutrennen.

40 ccm Molke, die mit 200 mg Kaolin vorbehandelt waren, wurden mit 8 ccm einer frisch bereiteten gesättigten Ammonium-carbonat-Lösung versetzt. Dazu fügte man unter Schütteln allmählich 2 ccm einer 23,6-proc. $CaCl_2$-Lösung. Nach 3 Minuten wurde vom Calciumcarbonat abzentrifugiert. Der Niederschlag wurde in 16 ccm $^m/_1$-Acetatpuffer $p_H = 4{,}5$ gelöst und diese Lösung zur Bestimmung des Enzymgehaltes in 2 Proben einmal mit $^m/_{20}$-Borax-Lösung (a), außerdem mit $^n/_{10}$-Ammoniak (b) auf $p_H = 8{,}0$ gebracht. Ebenso wurde die abzentrifugierte Lösung mit Phosphatpuffer auf dieselbe Acidität eingestellt. Zur Messung kamen je 1 bzw. 1,25 ccm der verschiedenen Lösungen.

Tabelle 8.

| | XE | Proc. XE | Sa E | Proc. Sa E |
|---|---|---|---|---|
| Vorgereinigte Molke . | 1,19 | 100 | 0,44 | 100 |
| Nach der Fällung . . | 0 | 0 | 0,158 | 35,8 |
| Lösung aus $CaCO_3$-Fällung a . . | 0,07 | 2,3 | 0,19 | 17,3 |
| Lösung aus $CaCO_3$-Fällung b . . | 0,055 | 1,8 | 0,18 | 16,5 |

[1]) A. 477, 51 (1929).

Digitized by Google

Auch gegen Hypoxanthin war die ausgefällte Molke inaktiv. Der Versuch ist mit 4 Molken mit dem gleichen Ergebnis wiederholt worden.

Man hat auf Grund dieser Feststellungen den Eindruck, daß die Xanthin-dehydrase vollständig zerstört sei. Dies ist jedoch nicht der Fall. Denn als man die vom $CaCO_3$ abzentrifugierte Lösung mit 150 ccm Aceton fällte, fand man im Niederschlag etwa $^1/_4$ der in der ursprünglichen Molke enthaltenen Xanthin-Einheiten wieder.

Der Niederschlag wurde mit der Mischung von 5 ccm Wasser und 15 ccm Aceton gewaschen. Er wog 560 mg. Davon wurden 250 mg mit 10 ccm $^m/_{10}$-Phosphatpuffer $p_H = 8{,}0$ 15 Minuten lang bei 37° digeriert, dann wurde zentrifugiert und die klare Lösung zur Messung benutzt. 1 ccm enthielt 0,53 X E und 0,173 Sa E. Umgerechnet auf die ursprüngliche Molke sind das 25,0 Proc. an X E und 22,0 Proc. an Sa E

Es ist schwer zu erklären, wodurch diese Inaktivierung der Xanthin-dehydrase bedingt ist. Ammoniumcarbonat, allein der Molke hinzugefügt, brachte in einem Kontrollversuch keine Änderung der Aktivität hervor.

*Wirkung des Vakuums auf Enzymlösungen.*

Sehr merkwürdigen Verhältnissen begegneten wir zu Anfang dieser gemeinsamen Untersuchung, als bei der Enzymwertsbestimmung unserer Präparate nach der MB-Entfärbungsmethode die mit der Enzymlösung beschickten Röhrchen vor der Messung längere Zeit, 10 Minuten und mehr, evakuiert wurden. Die Aktivität gegenüber Xanthin — und auch gegen Salicylaldehyd — sank auf weniger als die Hälfte. Zahlreiche Versuche, die zur Klärung dieser störenden Erscheinung angestellt wurden, deckten als ihre Ursache eine geringe Menge Xanthin (und Aldehyd) auf, die vor der Messung einige Zeit lang im Vakuum mit dem Enzym in Berührung gewesen war. Obwohl wir hier das Xanthin erst zusammen mit dem MB zu der von Luft befreiten Enzymlösung treten lassen, ereignet es sich beim Evakuieren zumeist, daß ein Tropfen aus der Mikrobürette herunterfällt. Als dies vermieden wurde, trat keine Hemmung mehr ein.

Digitized by Google

Folgende Ansätze, deren Ergebnisse in Tab. 9 dargestellt sind, kreisen alle Deutungsmöglichkeiten der Hemmungserscheinung auf die nachher zu erörternde ein.

Je 10 mg Enzympräparat in 1 ccm $^{m}/_{10}$-Phosphatpuffer $p_H = 8{,}0$ + 2,8 ccm $^{m}/_{5}$-Phosphatpuffer $p_H = 8{,}0$. 1 ccm $^{n}/_{1000}$-MB, 0,2 ccm $^{m}/_{100}$-Xanthin.

a) Normaler Entfärbungsversuch. Die Enzymlösung 1 Minute lang evakuiert, Vakuum mit reinstem Stickstoff ausgefüllt, dann erneut evakuiert und im Stickstoffstrom die Lösung von MB + Xanthin aus der Mikrobürette zufließen gelassen.

b) Wie a. Nur blieb die Enzymlösung nach dem 2. Evakuieren 10 Minuten lang unter Vakuum. Infolge Siedens der im unteren Teil der Bürette stehenden Lösung fielen 1—2 Tropfen ab.

c) Wie b. Anstatt mit der Bürette war die zweite Bohrung des Stopfens auf dem Röhrchen mit einem Glasstab verschlossen, der unmittelbar vor der Messung durch die Bürette ersetzt wurde. Vor der Messung wurde nochmals evakuiert.

d) Wie c. Zur Enzymlösung wurden zu Anfang 2 Tropfen der MB-Xanthin-Lösung gefügt.

e) Wie c. Hinzugefügt 2 Tropfen MB-Lösung, kein Xanthin.

f) Wie c. Zur Enzymlösung kam zu Anfang 1 Tropfen $^{m}/_{100}$-Xanthinlösung.

g) Wie f. Statt 1 Tropfen 0,2 ccm $^{m}/_{100}$-Xanthinlösung.

h) Die übliche Ferment-Pufferlösung 10 Minuten evakuiert, dann 0,2 ccm $^{m}/_{100}$-Xanthin hinzugefügt. Weiter wie unter a.

i) Wie g. Anstatt 2,8 ccm Pufferlösung nur 1,8 ccm. Außerdem 1 ccm *Katalase*lösung, enthaltend 4 mg Leberkatalase.

k) Wie f. Statt Xanthin wurde zu Anfang 1 Tropfen $^{m}/_{50}$-Salicylaldehydlösung zugesetzt.

l) Wie k. Mit 3 Tropfen $^{m}/_{50}$-Salicylaldehyd.

m) Wie l. Mit 1 ccm Katalaselösung wie in i.

Digitized by Google

Tabelle 9.

| | a | b | c | d | e | f | g | h | i | k | l | m |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| XE. . . | 5,90 | 3,28 | 5,33 | 2,37 | 5,12 | 3,22 | 0,34 | 1,02 | 6,05 | 1,79 | 0,76 | 2,94 |
| In Proc. | 100 | 55,7 | 90,6 | 40,2 | 87,0 | 54,8 | 5,8 | 17,3 | 102 | 30,3 | 12,9 | 49,8 |

Die Ansätze a—m sind mehrere Male, zum Teil 9mal, mit im wesentlichen gleichem Befund wiederholt worden. Die Zahlen in der Tabelle sind Durchschnittswerte.

Aus der Versuchsreihe läßt sich der Schluß ziehen, daß eine Schädigung des Ferments eintritt, wenn seine Lösung einige Zeit im Vakuum mit geringen Mengen von Xanthin oder Aldehyd in Berührung gewesen ist (b, d, f, g, k, l), nicht aber mit Methylenblau allein (e). Die Evakuation der Enzymlösung allein verursacht keine Inaktivierung (c). Immerhin macht sie das Enzym empfindlich gegen die Schädigung durch Xanthin (h). Besonders interessant ist die Schutzwirkung von Katalase, selbst gegenüber schwerster Substrat–Vakuum-Schädigung (i verglichen mit g, m mit l). Man könnte daran denken, daß durch Evakuation das Enzym besonders empfindlich gegen Hydroperoxyd geworden sei. Durch Spuren von Luft, die sich wohl kaum ganz und gar ausschließen lassen, wäre bei Gegenwart von Xanthin oder Aldehyd das Auftreten von Hydroperoxyd immerhin denkbar. Über das Verhalten der Enzyme gegen Hydroperoxyd wird im folgenden (S. 239) noch ausführlicher berichtet werden.

Mit dieser Annahme steht gut im Einklang, daß die soeben geschilderte Hemmung weder in Vollmilch noch in Magermilch, dagegen wieder in Molke eintritt.

Bach und Nikolajew[1]) haben schon angegeben und Wieland und Rosenfeld haben es bestätigt, daß die Dehydrierungsreaktion mit Sauerstoff als Wasserstoffacceptor in einer Lösung von Enzympräparat weit rascher zum Stillstand kommt als in Milch. Es wurde angenommen, daß ein unbekannter Bestandteil der Milch — vielleicht Katalase —

[1]) Bio. Z. **169**, 105 (1926).

Digitized by Google

diese Schutzwirkung ausübe und es wurde auch gezeigt, daß die Molke an diesem Stoff verarmt sei (a. a. O. S. 67). Diese Beobachtungen decken sich also vollkommen mit dem gegebenen Erklärungsversuch.

Die Versuche wurden mit je 2 ccm Vollmilch (A), Magermilch (B) und Molke (C) gemäß den Ansätzen a und b in Tab. 9 ausgeführt.

Tabelle 10.

| | | A | B | C | | | A |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| X E | a . . . . | 1,98 | 1,49 | 2,04 | Sa E | a . . . | 0,69 |
| | b . . . . | 2,05 | 1,37 | 0 | | b . . . | 0,69 |

Es steht wohl im Zusammenhang mit dieser Feststellung, daß die Haltbarkeit der Enzyme in Molke, im Gegensatz zu der in Milch, sehr gering ist. Die Wirksamkeit sinkt innerhalb 24 Stunden auf die Hälfte und in wenigen Tagen auf nahezu Null.

### Die enzymatische Autoxydation der Aldehyde.

#### Die quantitative Bestimmung von Hydroperoxyd.

Das bei der aeroben Dehydrierung von Xanthin auftretende Hydroperoxyd ist durch Cer-3-hydroxyd abgefangen worden. Obwohl hierbei die erwartete Menge Sauerstoff aufgenommen wurde, ist die Analyse des isolierten Cerperoxyds unzureichend gewesen und hat nur etwa 60 Proc. des entstandenen Hydroperoxyds zu ermitteln erlaubt. Wir fanden erst später, daß sich das durch Säure freigemachte Hydroperoxyd deshalb nicht jodometrisch bestimmen läßt, weil es zum Teil mit dem gleichzeitig entstandenen Cer-4-salz nach folgender Gleichung reagiert:

$$2\,Ce^{IV} + H_2O_2 \longrightarrow 2\,Ce^{III} + O_2$$

Die gute Methode von Schwarz und Giese[1]), bei der Cerperoxyd durch schwefelsaure Permanganatlösung zersetzt und der entwickelte Sauerstoff volumetrisch gemessen wird,

[1]) Z. a. Ch. 176, 217 (1928).

Digitized by Google

war hier unbequem, weil die gleichzeitige Oxydation adsorbierter organischer Substanz $CO_2$ erzeugt. Unter Anwendung von Katalase sind wir zu einem Verfahren gekommen, das darauf beruht, daß wir in schwach saurer Lösung ($p_H = 4{,}0$) das aus dem Cer-peroxyd abgespaltene Hydroperoxyd durch Katalase zersetzen und dann das entstandene Cer-4-salz in schwefelsaurer Lösung jodometrisch bestimmen.

*Beispiel* (3 Versuche). 2 ccm $^m/_{15}$-Cer-3-sulfatlösung wurde mit 2 ccm $^m/_{20}$-$Na_2B_4O_7$-Lösung gefällt. Dazu fügte man die Lösung von 10 mg Enzympräparat in 5 ccm Wasser und 2 ccm $^m/_{100}$-$H_2O_2$. Nachdem man 3 Minuten lang geschüttelt hatte, wurde das entstandene Cerperoxyd abzentrifugiert und bei 37° 1 Stunde lang der Einwirkung von Katalase (12 mg Leberpräparat in 3 ccm Wasser, 3 ccm $^m/_1$-Acetatpuffer $p_H = 4{,}0$) überlassen. Dann versetzte man mit KJ-Lösung, machte kräftig schwefelsaurer und titrierte nach 1 Minute das freigemachte Jod.

| | | | |
|---|---|---|---|
| ccm $^n/_{100}$-$Na_2S_2O_3$ | Ber. 1,33 | Gef. 1,38, | 1,25, 1,47 |
| | In Proc. der Theorie | 104, | 94, 110. |

Im Verlauf der Untersuchung mit Rosenfeld ist die Frage nach dem Verlauf der enzymatischen Dehydrierung der Aldehyde durch Sauerstoff nicht endgültig beantwortet worden. Wir erbringen jetzt auch hier den scharfen Nachweis der intermediären Bildung von Hydroperoxyd, sodaß der von der Dehydrierungstheorie geforderte Verlauf dieser Reaktion nunmehr einwandfrei feststeht.

$$R.CHO \longrightarrow R.\overset{\mathbf{H}}{C}(\mathbf{OH})(OH) + O:O \longrightarrow R.C(=O)(OH) + HO-OH$$

Als Untersuchungsobjekte dienten *Acetaldehyd*, *Formaldehyd*, *Benzaldehyd*, *Salicylaldehyd* und *Anisaldehyd*. In jedem Fall wurden bei Anwendung des Cer-Reagenzes 75 bis 90 Proc. der auf Grund obiger Gleichung geforderten Menge Hydroperoxyd nachgewiesen.

Es wurde, ebenso wie früher bei den Purinbasen, der Reaktionsverlauf an der $O_2$-Aufnahme messend verfolgt, und zwar gleichzeitig in der gepufferten Enzymlösung ($p_H = 8{,}0$) (A), dann bei Gegenwart von Katalase (B) und von Cer-3-hydroxyd (C).

Digitized by Google

Wie die nachstehenden Kurven erkennen lassen, verläuft der Prozeß bei Zusatz von Katalase zu Anfang überall langsamer als in den beiden gleichzeitig laufenden Versuchen. Im Unterschied zu A behält er indessen seine Geschwindigkeit bei, die dort ziemlich bald zurückgeht, so daß sich A und B meist nach einiger Zeit schneiden. Die Ursache dieses Verhaltens ist unschwer auf die Entstehung von $H_2O_2$ zurückzuführen, das die allmähliche Hemmung in den A-Ansätzen bewirkt, dessen Bildung aber doppelt so viel Sauerstoff verbraucht als die durch Katalase regulierten Ansätze der B-Reihe. Daher die zu Anfang größere Geschwindigkeit. Die gleiche schützende Wirkung, wie sie die Katalase ausübt, findet sich bei den Versuchen mit Cerhydroxyd (C-Reihe), die wegen ihres höheren Sauerstoffbedarfs jene an Geschwindigkeit in einigen Beispielen, nämlich in der aromatischen Reihe, übertreffen. Bei den aliphatischen Aldehyden dagegen übt das Cer-hydroxyd einen deutlich verlangsamenden Einfluß aus. Die Affinität der aromatischen Aldehyde zum Enzym ist, wie gezeigt wurde, um vieles größer als die der aliphatischen und damit könnte es zusammenhängen, daß hier das kolloide Metallhydroxyd eine Hemmung bewirkt, dort aber nicht.

Alle Versuche wurden in doppelten Reihen (a und b) mit jeweils verschiedenen Enzymlösungen durchgeführt. Die Übereinstimmung war sehr befriedigend. Um den Dampfdruck, namentlich bei Acetaldehyd, möglichst niedrig zu halten, wurde hier, sowie bei Formaldehyd und Benzaldehyd bei 10,5° gearbeitet, im übrigen bei 37°. Die Konzentration der aliphatischen Aldehyde war 12,5—25mal größer als die der aromatischen, entsprechend den früher festgestellten optimalen Verhältnissen. Um im geschlossenen System arbeiten zu können, wurden Barcroft-Warburg-Gefäße mit seitlich aufgeschliffenem Behälter benutzt, aus dem die Enzymlösung nach Einstellung des Temperaturgleichgewichts eingeschüttet werden konnte. Die Enzymmengen wurden verhältnismäßig hoch gewählt, um die durch die Reaktion bewirkte Schädigung in Schranken zu halten und einen für die Messung ausreichenden Umsatz zu erzielen.

Digitized by Google

Alle Ansätze wurden auf das Volumen von 8 ccm gebracht, allen war gemeinsam:

Für A. 2 ccm $^m/_5$-Phosphatpuffer $p_H = 8{,}0$.

Für B. Dieselbe Pufferlösung und 2 ccm Katalase-Lösung (enthaltend 8 mg Leberkatalase).

Für C. 2 ccm $^m/_{50}$-$Ce_2(SO_4)_3$, 2 ccm $^m/_{20}$-$Na_2B_4O_7$.

Im einzelnen wurden nachstehende Konzentrationen an Aldehyd und Enzym verwendet.

1. *Acetaldehyd.* 0,5 ccm $^m/_1$-Lsg. 1 ccm Enzlsg. enth. in a 7,2, in b 6,5 Sa E
2. *Formaldeh.* 0,5 „ $^m/_1$- „ 3 „ „ „ „ „ „ 21,6, „ „ 19,5 „
3. *Benzaldehyd.* 1,0 „ $^m/_{50}$- „ 3 „ „ „ „ „ „ 21,6, „ „ 19,5 „
4. *Salicylaldeh.* 1,5 „ $^m/_{50}$- „ 3 „ „ „ „ „ „ 15,0, „ „ 5,0 „
5. *Anisaldehyd.* 2,0 „ $^m/_{50}$- „ 3 „ „ „ „ „ „ 15,0, „ „ 15,0 „

Die jeweilige Sauerstoffaufnahme geht aus den Kurvenbildern (Figg. 2—7) hervor.

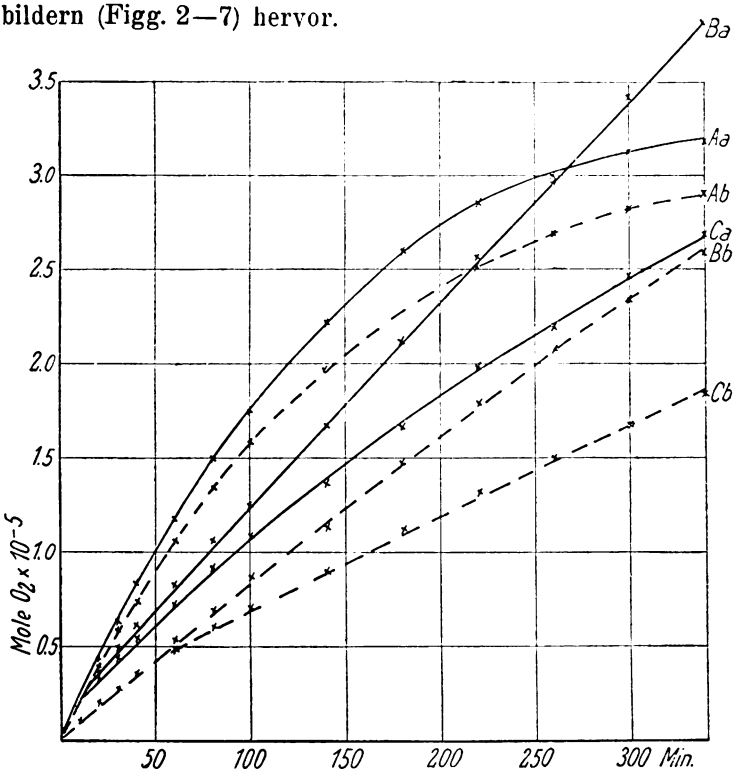



Fig. 2. *Acetaldehyd.* 2 Reihen a und b.

A. Ohne Zusatz. B. Mit Katalase. C. Mit Cer-Reagens.

Digitized by Google

Die ermittelten $H_2O_2$-Werte betrugen in den C-Versuchen a und b in Procenten der aus der $O_2$-Aufnahme berechneten Menge:

1. 86 und 91. 2. 73 und 81. 3. 74 und 89. 4. 87 und 89 (a). 5. 93 und 91.

Das Auftreten von Hydroperoxyd war schon sehr bald an der Gelbfärbung der Cer-hydroxyd-Suspension zu erkennen.

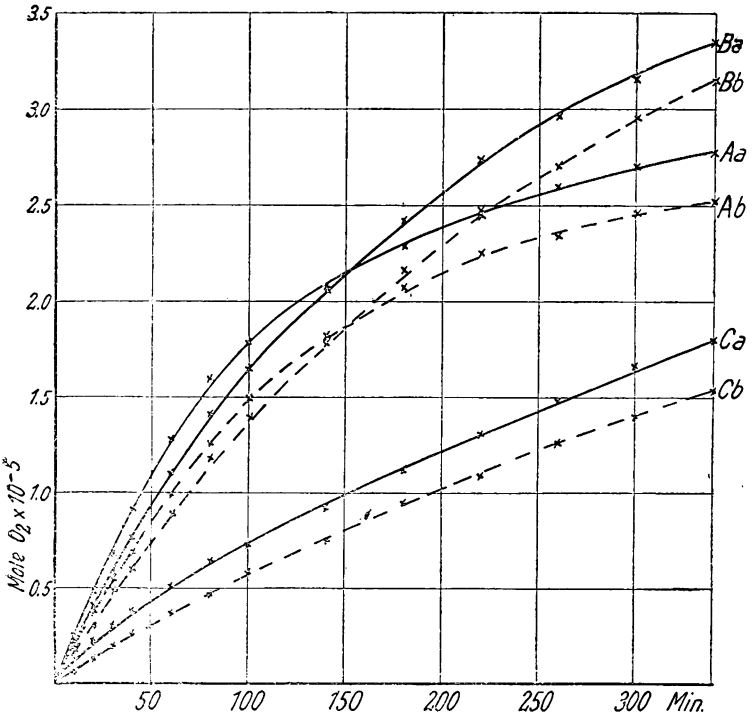



Fig. 3. *Formaldehyd.* 2 Reihen a und b.
Bezeichnungen wie bei Fig. 2.

Auch in den Ansätzen, die kein Cer-hydroxyd enthielten, wurde das Auftreten von Hydroperoxyd nachgewiesen. Als man nach Abschluß der Messung zu 1A und 2A etwas Katalaselösung brachte, wurden ungefähr 50 Proc. der zu erwartenden Menge an entwickeltem Sauerstoff festgestellt.

Digitized by Google

Zu den Umsatzkurven sind folgende Bemerkungen zu machen:

1. *Acetaldehyd* (Fig. 2). Die Schutzwirkung, die sowohl von Katalase wie von Cer-hydroxyd auf das Enzym ausgeübt wird, prägt sich in dem geradlinigen Verlauf der beiden B- und C-Kurven aus. Das Cer-Reagens verlangsamt die Reaktion von Anfang an.

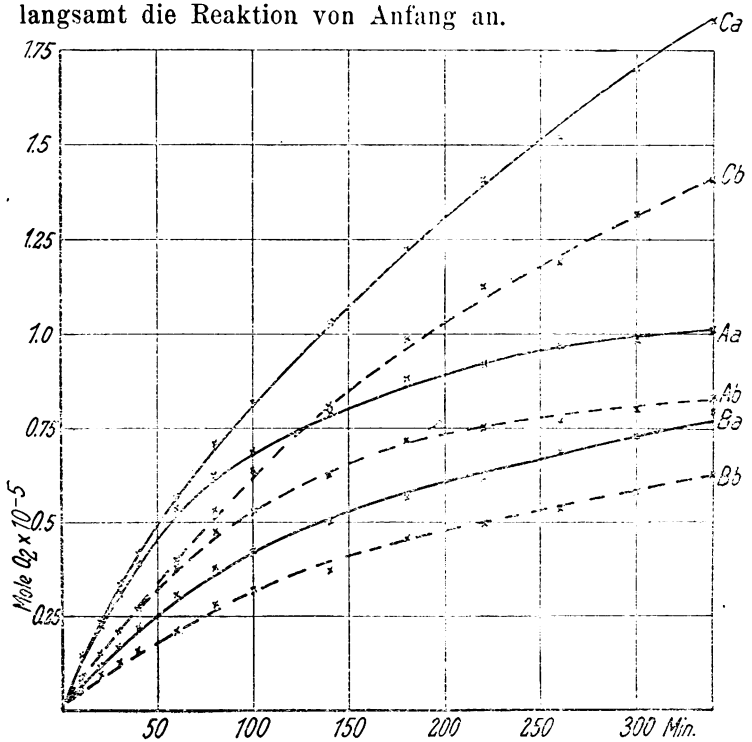



Fig. 4. *Benzaldehyd.* 2 Reihen a und b.

Die beiden zusatzfreien Ansätze Aa und Ab nehmen in den ersten 3—4 Stunden rascher Sauerstoff auf, als die übrigen. Da in ihnen das Hydroperoxyd nicht zerstört wird, wie in der B-Reihe, so ist der Sauerstoffbedarf bei gleichem Aldehyd-Umsatz doppelt so groß wie dort. Man beobachtet aber bereits nach 1 Stunde an der Krümmung der Kurve eine Verlangsamung des Reaktionsverlaufs, die sich steigert und nach 4 Stunden den Umsatz unter den der B-Reihe bringt.



Digitized by Google

2. *Formaldehyd* (Fig. 3). Die Erscheinungen entsprechen im wesentlichen denen unter 1. Nur zeigt sich auch bei Gegenwart von Katalase eine mäßige Hemmung.

3. *Benzaldehyd* (Fig. 4). Hier beträgt die Aldehydkonzentration nur $^1/_{25}$ von der unter 1. und 2. Ihr entspricht ein Sauerstoffbedarf von $1 \times 10^{-5}$ Mol in der B-Reihe (Katalase), von $2 \times 10^{-5}$ in der C-Reihe. Die schon früher festgestellte ungemein große Affinität der aromatischen Aldehyde zum Enzym erklärt den fast linearen Verlauf der Cer-Ansätze fast bis zum Ende der Reaktion. Die zusatzfreien A-Ansätze übertreffen wieder wegen des doppelten $O_2$-Bedarfes diejenigen mit Katalase (B), deren Kurven jedoch eine geringe Verflachung aufweisen, die aber, wie aus der Tabelle auf S. 236 hervorgeht, im Gegensatz zu A nach Abschluß der Versuchsreihe, die Hauptmenge an Enzym noch in aktivem Zustand enthalten.

4. *Salicylaldehyd* (Fig. 5 und 6). Hier sind die beiden Reihen a und b im Bild getrennt wiedergegeben. Die Enzymmenge in b beträgt nur $^1/_3$ von der in a. Die spezifische

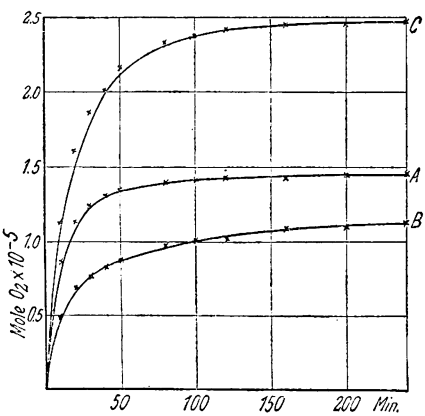



Fig. 5. *Salicylaldehyd.* Reihe a. (15,0 Sa E.)

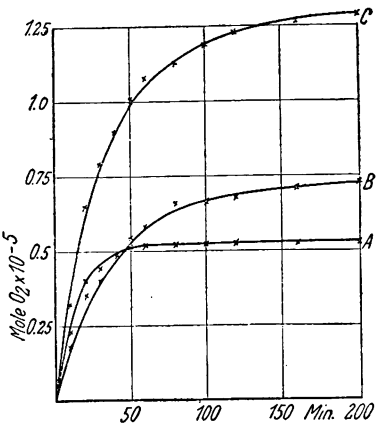



Fig. 6. *Salicylaldehyd.* Reihe b. (5,0 Sa E).

Schädigung des Enzyms durch den Aldehyd selbst äußert sich in beiden Reihen. Ihr Maß drückt sich in den C-Versuchen aus, weniger in Reihe a, wo viel Enzym zugegen ist und wo die theoretische Aufnahme von $3 \times 10^{-5}$ Mol

Digitized by Google

Sauerstoff beinahe erreicht wird, als in b. Die A-Kurven kommen nach großer Anfangsgeschwindigkeit bald zu völliger Verflachung. Die Schutzwirkung der Katalase äußert sich in dem, wenn auch verlangsamten Fortgang der Reaktion und namentlich darin, daß am Ende noch 34 Proc. aktives Enzym vorhanden sind gegen praktisch 0 Proc. in A. Man sieht auch beim Vergleich der beiden B-Kurven in Fig. 5 u. 6, daß die gleiche Katalasemenge der geringeren Enzymmenge mehr Schutz gewährt, als der größeren.

5. *Anisaldehyd* (Fig. 7). Hier kommen die quantitativen Verhältnisse besonders deutlich zum Ausdruck. Im Ansatz mit Cer-hydroxyd (C) sind 3,6 anstatt $4{,}0 \times 10^{-5}$ Mole $O_2$, also 90 Proc. aufgenommen. Der Ansatz mit Katalase (B) liefert den vollen theoretischen Wert von $2 \times 10^{-5}$ Molen.

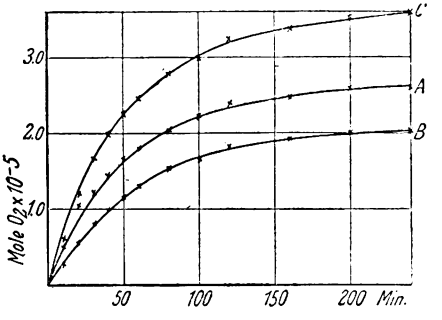



Fig. 7. *Anisaldehyd.*

Die Abweichung von der Geraden ist lediglich eine Folge der stark verringerten Aldehydkonzentration. Die Schädigung im zusatzfreien Versuch A tritt kinetisch darin hervor, daß nur $^2/_3$ der berechneten Menge an Sauerstoff aufgenommen werden.

Nach Abschluß der Versuche wurde ein Teil der Lösungen in der üblichen Weise mit MB auf noch vorhandene Enzymaktivität geprüft, um erneut festzustellen, daß es ein und dasselbe Ferment ist, das die Dehydrierung der Aldehyde sowohl mit Sauerstoff wie mit MB beschleunigt. Das Ergebnis entsprach voll der Erwartung. In der A-Reihe fanden sich nur mehr geringe Überreste von enzymatischer



Digitized by Google

Wirkung, durchaus im Einklang mit der Verflachung des Kurvengangs bei der Sauerstoffaufnahme. Mehr oder weniger war das Enzym unter dem Schutz der Katalase (B-Reihe) erhalten geblieben, während die vom Cer-Niederschlag abzentifugierten Lösungen wirkungslos waren. Hier war der wirksame Stoff zweifellos durch Adsorption entfernt worden.

Die nachstehende Zusammenstellung gibt die nach Beendigung der Versuche ermittelten Enzymgehalte in Procenten der anfänglichen Sa E wieder.[1])

| 1 | | 2 | | 3 | | 4 | | 5 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ab | Bb | Ab | Bb | Ab | Bb | Aa | Ba | A | B |
| 5 | 100 | 3 | 26 | 32 | 78 | 0,6 | 34 | 2,2 | 36,5 |

Es läßt sich aus diesen Zahlen entnehmen, daß Formaldehyd (2) und auch die aromatischen Aldehyde (3, 4, 5) eine spezifische Schädigung auf das dehydrierende Ferment ausüben. Anders könnte man nicht verstehen, warum der durch Katalase geschützte Ansatz mit Acetaldehyd am Ende des Versuchs noch den gesamten Enzymgehalt aufweist, während der mit Formaldehyd trotz 3facher Enzymmenge einen Enzymverlust von 74 Proc. erfahren hat. Diese Hemmung prägt sich auch in dem bedeutenden Abweichen der B-Kurven (mit Katalase) von der Geraden in Fig. 3 aus. In noch höherem Maße gilt dies von Salicylaldehyd und Anisaldehyd, deren Ansätze bei $^1/_{12}$ der Substratkonzentration (gegenüber Formaldehyd) eine nahezu ebenso große Einbuße erlitten haben.

## Der Einfluß der Blausäure auf die enzymatische Autoxydation der Aldehyde.

Wenn wir uns mit diesem Einfluß beschäftigen, so sind wir uns darüber klar, daß wir hier nicht die Wirkung der *freien* Blausäure, sondern diejenige der *Cyanhydrine* unter-

[1]) Die Aktivitäten der anderen Aldehyde bei den in Klammer angegebenen Konz. sind auf Sa E umgerechnet. Dabei gelten folgende Faktoren:

Formaldehyd 2,38 ($5 \times 10^{-2}$ mol.) Benzaldehyd 1,47 ( $6 \times 10^{-3}$ mol.)
Acetaldehyd 4,35 ($5 \times 10^{-2}$ „ ) Anisaldehyd 0,51 ($3{,}2 \times 10^{-3}$ „ )

Digitized by Google

suchen, deren hemmende Wirkung bereits früher studiert worden ist.[1])

*Acetaldehyd*, *Formaldehyd* und *Benzaldehyd* wurden in den S. 231 vermerkten Konzentrationen angewendet. Als Enzymlösung diente überall eine solche mit 7,0 Sa E in 1 ccm. Ferner enthielt jede Lösung von im ganzen 8 ccm Vol. 2,0 ccm $^{m}/_{3}$-Phosphatpuffer $p_H = 8{,}0$. $T = 10{,}5^0$. Von Blausäure wurden die jeweils angegebenen Mengen $^{m}/_{10}$-Lösung genommen, die man im Schüttelgefäß mit der Aldehydlösung vermischte, um dann nach 15 Minuten aus dem Ansatzgefäß die entsprechend verdünnte Enzymlösung hinzufließen zu lassen.

Die 2. Versuchsreihe, deren Zahlen auf der rechten Hälfte von Tabelle 11 aufgeführt sind, wurde unter sonst gleichen Bedingungen mit einer Enzymlösung von 8,2 Sa E im ccm vorgenommen. Die Zahlen drücken die $O_2$-Aufnahme in $n \times 10^{-5}$ Molen im Verlauf von 6 Stunden aus. Den Reaktionsverlauf findet man auf dem Kurvenbild (Fig. 8).

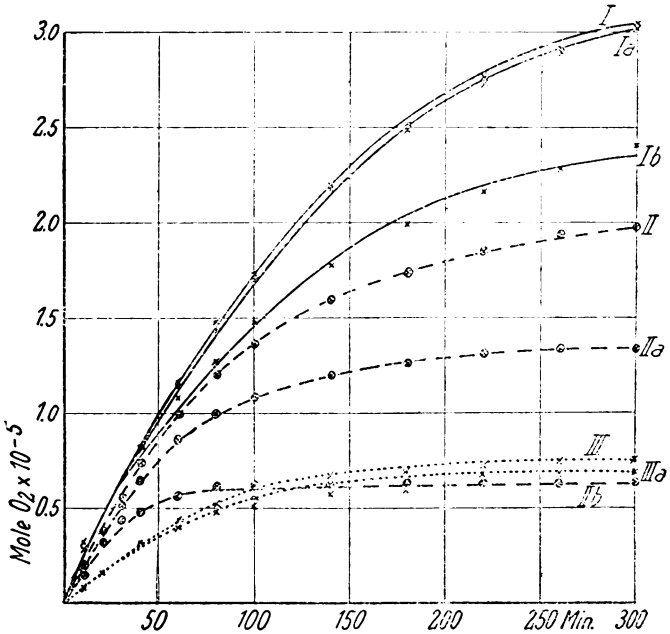



Fig. 8.

I Acetaldehyd, Ia $^{m}/_{500}$-, Ib $^{m}/_{100}$-HCN
II Formaldehyd, IIa $^{m}/_{500}$-, IIb $^{m}/_{100}$-HCN
III Benzaldehyd, IIIa $^{m}/_{500}$-HCN.

[1]) **A. 467, 137 (1928).**

Digitized by Google

Tabelle 11.

| | ohne HCN | $^m/_{500}$-HCN | $^m/_{100}$-HCN | ohne HCN | $^m/_{500}$-HCN | $^m/_{100}$-HCN |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Acetaldehyd (1 ccm Enzymlsg.) | 2,25 | 2,48 | 1,99 | 3,05 | 3,03 | 2,42 |
| Formaldehyd (3 ccm) | 2,55 | 1,95 | 0,78 | 1,98 | 1,33 | 0,64 |
| Benzaldehyd (3 ccm) | 0,78 | 0,75 | — | 0,76 | 0,68 | — |

Die Hemmung ist beim Formaldehyd deutlich am stärksten. Sie beträgt für die 3 Aldehyde in Proc.:

Tabelle 12.

| | Acetaldehyd | | Formaldehyd | | Benzaldehyd | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $^m/_{500}$-HCN | 0 | 0 | 23 | 33 | 4 | 10 |
| $^m/_{100}$-HCN | 11 | 20 | 70 | 68 | — | — |

Wir sehen in diesem aus der Norm heraustretenden Verhalten des Formaldehyds einen neuen Hinweis darauf, daß die Cyanidschädigung nicht auf der Bildung einer komplexen Schwermetall-Verbindung beruht, sondern daß es sich dabei um eine spezifische Oberflächenverdrängung handelt, wie dies in einer früheren Arbeit auseinander gesetzt wurde.

*Die enzymatische Autoxydation der Aldehyde bei Gegenwart von Methylenblau.*

Wenn, wie wir annehmen, als Ursache der Schädigung des Ferments bei der Dehydrierung das entstehende Hydroperoxyd zu gelten hat, so könnte auch Leukomethylenblau, das mit $H_2O_2$, wenn auch langsam, reagiert, die Wirkung eines Schutzstoffs haben. Wir haben einige Versuche mit Salicylaldehyd und Anisaldehyd angestellt, um dies zu prüfen, halten aber das Ergebnis, das eine Steigerung der $O_2$-Aufnahme um 100 Proc. aufweist, nicht für beweiskräftig, da wahrscheinlich unter diesen Verhältnissen der Sauerstoff nicht als Wasserstoffacceptor gegenüber dem Aldehyd, sondern nur gegenüber dem Leuko-MB beteiligt ist.

Digitized by Google

*Über den Einfluß des Hydroperoxyds auf die enzymatische Dehydrierung.*

Die früheren Versuche über die von Dixon entdeckte Schutzwirkung, die Katalase auf Xanthin-dehydrase bei der aeroben Dehydrierung ausübt und die hier mitgeteilten, durch die dieselbe Erscheinung an Aldehydrase bestätigt wird, deuten mit großer Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß das bei der aeroben Dehydrierung auftretende und absolut einwandfrei nachgewiesene Hydroperoxyd die im Verlauf der Reaktion eintretende irreversible Hemmung verursacht.

Es liegen nun nicht nur von uns[1]), sondern auch von Bernheim und Dixon[2]) Angaben vor, die Genaueres über die Abhängigkeit der Hemmung von der Konzentration *zugefügten* Hydroperoxyds aussagen. Übereinstimmend wird gefunden, daß Hydroperoxyd zu $10^{-3}$—$10^{-4}$ Mol die Entfärbung von MB durch Xanthin völlig hemme. Durch die oben mitgeteilten Erfahrungen über den Einfluß längeren Evakuierens auf die Wirksamkeit des Ferments, wurden wir veranlaßt, das Studium des Einflusses von zugefügtem Hydroperoxyd nochmals zu prüfen. Wenn nämlich die bei den Vakuumversuchen (S. 225) gefundene bedeutende Hemmung um mehr als 50 Proc. durch das aus Spuren von anhaftendem Sauerstoff entstandene Hydroperoxyd bewirkt sein könnte, so waren die von Bernheim und Dixon sowie Wieland und Rosenfeld festgestellten, für die Schädigung erforderlichen Konzentrationen auffallend hoch.

Bei der Wiederholung dieser Versuche, die auch auf die Aldehydrase übertragen wurden, bestätigte man das frühere Ergebnis, wenn das Substrat von Anfang an der Enzymlösung beigemischt war. Als man aber das Substrat erst mit dem MB gemischt der vorher luftfrei gemachten Lösung zuführte, wurde die Enzymreaktion, und zwar gegen Xanthin wie gegen Acetaldehyd, erst durch $5 \times 10^{-3}$ molares Hydroperoxyd nahezu zum Stillstand gebracht, während die früher sehr stark wirksame Konzentration von $10^{-3}$ Mol $H_2O_2$ praktisch ohne Wirkung blieb.

[1]) A. 477, 62 (1929). [2]) Bio. Jl. 22, 120 (1928).

Digitized by Google

*Ansätze.* I. 1 ccm Enzymlösung, 2 ccm $^m/_5$-Phosphatpuffer $p_H = 8{,}0$, dazu wechselnde Mengen $10^{-2}$ mol. $H_2O_2$-Lösung. Dann 1 ccm $^n/_{1000}$-MB + 0,2 ccm $^m/_{100}$-Xanthin zugefügt. Gesamtvol. 5 ccm. T = 37°.

II. 2 ccm Enzymlösung, 1 ccm Pufferlösung, 0,4 ccm $^m/_1$-Acetaldehyd. Im übrigen wie I.

Tabelle 13.

| | Konz. von $H_2O_2$ | 0 | $5 \times 10^{-4}$ | $1 \times 10^{-3}$ |
|---|---|---|---|---|
| I | X E | 6,94 | 5,88 | 5,41 |
| | Hemmung in Proc. | — | 15,3 | 22,0 |
| II | Ac E | 12,5 | 11,7 | 11,1 |
| | Hemmung in Proc. | — | 6,4 | 11,3 |

Die gemessene Hemmung verkleinert sich noch, wenn man die Aktivitätsbestimmung nach Beseitigung des die Entfärbungszeit vergrößernden Hydroperoxyds vornimmt. Bei den kleinen Entfärbungszeiten, die gemessen werden (< 1 Min.) spielt übrigens dieser Einfluß keine große Rolle.

Zur Lösung von 25 mg Enzympräparat in 2,5 ccm $^m/_{10}$ + 2,5 ccm $^m/_5$-Phosphatpuffer $p_H = 8{,}0$ fügte man 5 ccm $^m/_5$-$H_2O_2$ und hielt die Mischung 100 Minuten lang bei 37° im Thermostaten. Nun brachte man dazu 1 ccm einer Katalaselösung (2 mg). Nach 10 Minuten bei 37° war mit Titansulfat kein $H_2O_2$ mehr nachzuweisen. Daraufhin wurde mit je 2,2 ccm der Lösung (enthaltend 5 mg Enzympräparat) die Entfärbungszeit mit Xanthin und Salicylaldehyd in der üblichen Weise gemessen. 4 weitere Ansätze mit abnehmenden $H_2O_2$-Menge wurden in derselben Weise untersucht.

Tabelle 14.

| Konz. von $H_2O_2$ | 0 | $10^{-5}$ | $10^{-4}$ | $10^{-3}$ | $10^{-2}$ | $10^{-1}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| X E | 2,58 | 2,57 | 2,57 | 2,26 | 1,39 | 0,10 |
| Hemmung in Proc. | — | 0 | 0 | 12,5 | 45,9 | 96,1 |
| Sa E | 1,02 | 1,02 | 0,98 | 0,96 | 0,72 | 0,092 |
| Hemmung in Proc. | — | 0 | 3,9 | 5,9 | 29,4 | 91,0 |

Es bedarf, wie man sieht, recht bedeutender Konzentrationen *hinzugefügten* Peroxyds, um eine nachhaltige Schädigung des Enzyms zu bewirken. Die Empfindlichkeit der Xanthindehydrase scheint größer zu sein als die der

Digitized by Google

Aldehydrase, was aus beiden Versuchsreihen (Tab. 13 und 14) deutlich zu ersehen ist.

Darüber, daß bei der Dehydrierungsreaktion *gebildetes* Hydroperoxyd stark schädigend auf das Enzym einwirkt, kann kaum ein Zweifel bestehen. Man sieht dies am überzeugendsten auf den Kurvenbildern, die die $O_2$-Aufnahme der Aldehyde wiedergeben. Trotz größerer Enzymmengen als in den soeben beschriebenen Versuchen ist die $O_2$-Aufnahme nach $3 \times 10^{-5}$ Molen nahezu zum Stillstand gekommen, während in den katalasehaltigen Ansätzen, namentlich beim Acetaldehyd, keine erhebliche Änderung der Reaktionsgeschwindigkeit wahrzunehmen ist.

Es läßt sich aus diesen Beobachtungen kaum ein anderer Schluß ziehen, als der, daß Hydroperoxyd, das während der Reaktion auf der Enzymoberfläche gebildet wird, um ein vielfaches stärker schädigend wirkt, als das der Lösung zugefügte Reagens. Durch längeres Evakuieren scheint nach den auf S. 225 u.f. mitgeteilten Erfahrungen die Empfindlichkeit des Enzyms gegen Hydroperoxyd bei Gegenwart von Substrat eine ganz außerordentliche Steigerung zu erfahren.

Dies wird noch durch folgende Versuche belegt:

3 Ansätze wie auf S. 226. 7,70 XE. Mit dem Enzym wurde 0,25 ccm $^m/_{100}$-$H_2O_2$ hinzugefügt.

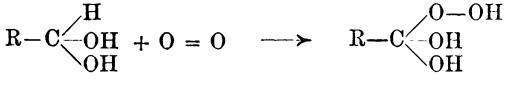
a) 10 Minuten evakuiert (genau wie Ansatz c von S. 226).

b) Wie a. Vor dem Evakuieren 1 Tropfen $^m/_{100}$-Xanthin zugesetzt.

c) Wie b, aber ohne Evakuieren.

| XE | a | b | c |
|---|---|---|---|
| | 6,94 | 0,18 | 4,55 |
| in Proc. | 90,1 | 2,3 | 59,1 |

Außerdem wäre in Rücksicht zu ziehen, daß ein auf der aktiven Oberfläche gebildetes Primärprodukt der aeroben Aldehyd-Dehydrierung, eine Persäure



die Schädigung verursacht.

Digitized by Google

## Einige weitere Versuche zur Frage nach der Einheitlichkeit des Enzyms.

Der Frage, wie wird es um die Wirksamkeit einer Enzymlösung stehen, wenn zur Entfärbung von MB die *beiden Substrate, Xanthin und Aldehyd,* gleichzeitig zur Verfügung stehen, ist man bisher noch nicht experimentell nähergetreten. Es besteht keine Wahrscheinlichkeit, daß hier die beiden Enzyme ohne gegenseitige Störung ihre Wirkung äußern, daß also ein rein additiver Effekt zustande kommt, oder quantitativ ausgedrückt, daß die Entfärbungszeit für MB sich entsprechend der Summe der Enzymeinheiten aus beiden Komponenten verringern wird. Denn bei der außerordentlichen Affinität, die den Purinen wie auch den aromatischen Aldehyden eigen ist, wird man mit einer wechselseitigen, den Umsatz herabdrückenden Blockierung der aktiven Oberfläche zu rechnen haben.

Die gleichzeitige Gegenwart von Xanthin und Salicylaldehyd in der für jedes der beiden Substrate optimalen und ebenso in der halboptimalen Konzentration führte nicht zu einer Steigerung der Aktivität. Höchstens blieb die Entfärbungszeit gleich.

*Xanthin und Salicylaldehyd.* Die Versuche wurden mit der Lösung von 10 mg Enzympräparat in der üblichen Weise ausgeführt. Sie enthielt **5,88** X E und **1,92** Sa E. Bei Addition der Wirkung sollte eine 7,8 Einheiten entsprechende Entfärbungszeit beobachtet werden.

Tabelle 15.

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| I | Mole Xanthin | $2 \times 10^{-6}$ | | | | |
| | Mole Salicylald. | $2 \times 10^{-6}$ | $4 \times 10^{-6}$ | $8 \times 10^{-6}$ | $1{,}6 \times 10^{-5}$ | $3{,}2 \times 10^{-5}$ |
| | E E | 5,00 | 4,54 | 3,92 | 3,57 | 3,23 |
| II | Mole Xanthin | $5 \times 10^{-7}$ | | | | |
| | Mole Salicylald. | $1 \times 10^{-6}$ | $2 \times 10^{-6}$ | $4 \times 10^{-6}$ | $8 \times 10^{-6}$ | $1{,}6 \times 10^{-5}$ |
| | E E | 5,72 | 6,25 | 5,16 | 4,17 | 3,70 |
| III | Mole Xanthin | $1 \times 10^{-6}$ | $2 \times 10^{-6}$ | $4 \times 10^{-6}$ | $8 \times 10^{-6}$ | $1{,}6 \times 10^{-5}$ |
| | Mole Salicylald. | $4 \times 10^{-6}$ | | | | |
| | E E | 5,40 | 4,54 | 3,54 | 2,67 | 2,27 |

Digitized by Google

In II läßt sich im zweiten Werte eine Steigerung der Aktivität erkennen, da hier der eine der beiden Wasserstoffdonatoren in ausgesprochen suboptimaler Konzentration vorhanden ist. Über die Abhängigkeit der Aktivität von der Substratkonzentration vgl. man Wieland und Rosenfeld[1]) und den übernächsten Abschnitt.

b) *Xanthin und Acetaldehyd.* Versuchsbedingungen wie unter a.

Die Enzymlösungen von 2 Präparaten (10 mg) enthielten **5,26, 8,33** XE (Konz. $2 \times 10^{-6}$) und **3.33, 3,78** AcE (Konz. $1 \times 10^{-4}$). Mit der Mischung von $2 \times 10^{-6}$ Xanthin und $1 \times 10^{-4}$ Acetaldehyd wurden **6,06** und **9,09** Enzymeinheiten festgestellt.

Diese Steigerung der Wirksamkeit ist nur zu erklären aus dem Vorhandensein zweier Enzyme. Hier wird, wegen der geringen Enzymaffinität des Acetaldehyds, die Xanthindehydrase in geringerem Maße gehemmt, als dies durch Salicylaldehyd der Fall war.

Eine Analyse der Reaktionsprodukte, die in Aussicht genommen ist, soll die Verhältnisse noch weiter klären.

Über den Einfluß der Substrat-Konzentration.

Wir bringen hier noch einige Versuche, durch die die Angaben von Dixon und Thurlow und von Wieland und Rosenfeld über das *Optimum der Xanthin-Konzentration* bestätigt und, durch Anwendung wechselnder Enzymmengen, erweitert werden.

Es ist in der üblichen Weise die Entfärbungszeit bestimmt worden bei $p_H = 8{,}0$ und 37°. Volumen 5 ccm.

Tabelle 16.

| | Mole Xanthin | $1 \times 10^{-6}$ | $2 \times 10^{-6}$ | $4 \times 10^{-6}$ | $8 \times 10^{-6}$ | $1{,}6 \times 10^{-5}$ | $3{,}2 \times 10^{-5}$ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Enzympräp. | 10 mg. XE | 4,55 | 4,00 | 3,37 | 3,03 | 1,92 | 1,87 |
| | 7,5 mg. XE | 3,18 | 2,82 | 2,15 | 1,65 | 1,24 | 1,20 |
| | 5 mg. XE | 2,22 | 2,02 | 1,62 | 1,02 | 0,79 | 0,74 |

Der Abfall der Aktivität mit steigender Xanthin-Konzentration vollzieht sich bei der größten Enzymmenge am

[1]) a. a. O. S. 56.

Digitized by Google

langsamsten, bei der geringsten am schnellsten. Die Aktivität erreicht schließlich überall einen stationären Wert, in dem sich wohl die völlige Belegung der Enzymoberfläche ausdrückt.

*Die Abhängigkeit der Aldehydrase-Wirkung von der Konzentration von Salicylaldehyd und Anisaldehyd.* Diese Abhängigkeit ist für Salicylaldehyd und andere Aldehyde am Enzympräparat aus Rahm bestimmt worden.[1]) Wir haben die Prüfung für die beiden in der Überschrift genannten Aldehyde auf Magermilch ausgedehnt.

Der für Aktivitätsmessungen übliche Ansatz . $p_H = 8{,}0$, T = 37°. Vol. 5 ccm. Je 2 ccm Magermilch, enthaltend für I 0,80, für II 0,94 SaE.

Tabelle 17.

| Mole Aldehyd | $2 \times 10^{-6}$ | $3 \times 10^{-6}$ | $8 \times 10^{-6}$ | $1{,}6 \times 10^{-5}$ | $3{,}2 \times 10^{-5}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| I SaE . . . . . | 0,28 | 0,61 | 0,80 | 0,76 | 0,50 |
| II AnE . . . . . | — | 0,25 | 0,40 | 0,48 | 0,46 |

Das Optimum der Reaktionsgeschwindigkeit liegt für Anisaldehyd bei doppelt so hoher Konzentration wie für Salicylaldehyd.

**Die Cannizzarosche Reaktion.**

Bisher ist die enzymatische Umwandlung von Salicylaldehyd in Salicylsäure und Saligenin im hiesigen Laboratorium nur in Milch studiert worden.[2]) Daß diese Wirkung auch in dem aus Rahm gewonnenen Enzympräparat enthalten ist, haben Bach und Nikolajew (a. a. O.) festgestellt. Man war bei den Versuchen mit Milch zu dem Schluß gekommen, daß die Cannizzarosche Reaktion eine Äußerung desselben Enzymsystems sei, das die Dehydrierung der Aldehyde, sei es mit MB, sei es mit Sauerstoff beschleunige. Der Aldehyd mit der Gruppe $>C=O$ bietet sich dem aktivierten Wasserstoff seiner Hydratform als Acceptor dar.

In jener Untersuchung war die Durchführung der analytischen Bestimmungen sehr mühsam, da bei jedem Versuch die Reaktionsprodukte aus der Milch isoliert und getrennt werden mußten. Dies ließ sich beim Studium der

[1]) a. a. O. S. 56. [2]) Ber. 47, 2088 (1914).

Digitized by Google

Reaktion am isolierten Enzympräparat bedeutend vereinfachen. Man konnte acidimetrisch die entstandene Säure messen, wozu die Befreiung des Präparats von puffernden Beimengungen nach dem auf S. 222 beschriebenen Verfahren die Voraussetzung war. Wir haben uns mit *Salicylaldehyd* und mit *Acetaldehyd* beschäftigt und in jedem der beiden Fälle die Methode etwas anders gestaltet.

a) Wenn man eine wäßrige Lösung von Salicylaldehyd mit $^1/_4$ der stöchiometrischen Menge $^n/_{20}$-Barytwasser zusammenbringt, so zeigt die Lösung ungefähr die für unsere Fermentreaktionen günstige Acidität von $p_H = 8{,}2$. Mit Methylrot titriert sich bei der schwach sauren Natur des Aldehyds das hinzugefügte $Ba(OH)_2$ als freies Alkali. Demgemäß brauchte man nur nach einer bestimmten Zeit die Lösung mit $^n/_{100}$-Salicylsäure zu titrieren. Bei den geringen Umsätzen hat man stets zur Kontrolle eine vorher 10 Min. lang gekochte Enzymlösung mit gleichem Ansatz wie in der Versuchslösung neben dieser hergehen lassen.

500 mg Enzympräparat wurden, in 50 ccm Wasser gelöst, mit 2 ccm $^m/_1$-Acetatpuffer $p_H = 4{,}5$ bei 37° gefällt. Nach 2 Minuten zentrifugiert, der Niederschlag zweimal mit 10 ccm Wasser gewaschen, dann in 12 ccm Wasser, die mit einigen Tropfen $^n/_{10}$-$NH_3$ gegen Methylrot gerade alkalisch gemacht waren, gelöst. Die Lösung enthielt 6,1 SaE im ccm.

Je 3 ccm dieser Lösung wurden in Thunbergröhrchen der Art, wie wir sie benutzen, genau wie für einen Entfärbungsversuch vorbehandelt. Nach Evakuieren wurden im reinen $N_2$-Strom 10 ccm $^m/_{50}$-Salicylaldehyd und dann 1 ccm $^n/_{20}$-$Ba(OH)_2$ zugefügt, nach 1, 2, 4 Stunden wurde der Inhalt je eines Röhrchens mit $^n/_{100}$-Salicylsäure gegen Methylrot titriert. Gleichzeitig liefen die erwähnten Kontrollen mit inaktivierter Enzymlösung, die auch sofort nach den Versuchslösungen titriert wurden.

Zwei gleiche Versuchsreihen. A bei 37°, B bei 50°. Die Zahlenwerte in Tab. 18 bedeuten ccm $^n/_{100}$-Salicylsäure.

Die spezifische Schädigung, die das Ferment durch Salicylaldehyd bei der aeroben Dehydrierung erfährt (S. 234) findet sich auch hier und zwar tritt sie bei 50° rascher auf als bei 37° (vgl. Fig. 9). Durch Erhöhung der Temperatur um diesen Betrag erhöht sich die Geschwindigkeit auf etwa das Zweifache.

Digitized by Google

Tabelle 18.

| Nach (Min.) | 30 | 60 | 120 | 240 |
|---|---|---|---|---|
| A. Kontrolle . . . . . | — | 5,60 | 5,60 | 5,60 |
| A. Versuch . . . . . | — | 5,20 | 5,10 | 4,85 |
| In A. geb. Säure . . . . . | — | 0,40 | 0,50 | 0,75 |
| B. Kontrolle . . . . . | 5,70 | 5,70 | 5,60 | — |
| B. Versuch . . . . . | 5,15 | 4,85 | 4,70 | — |
| In B. geb. Säure . . . . . | 0,55 | 0,85 | 0,90 | — |

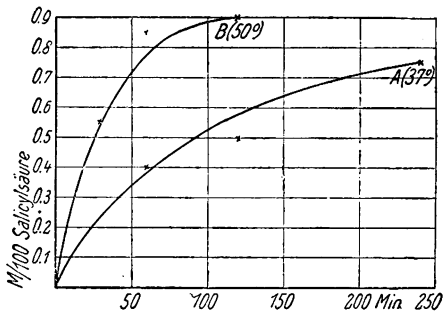



Fig. 9. Cannizzarosche Reaktion mit Salicylaldehyd.

b) Da Acetaldehyd an sich keine Hemmung des Enzymsystems verursacht, war von ihm auch keine wesentliche Hemmung der Cannizzaroschen Reaktion zu erwarten. Es konnten in längeren Versuchszeiten größere Umsätze gemessen werden.

Das analytische Verfahren wurde etwas abgeändert. Man titrierte die durch Dismutation gebildete Essigsäure direkt in der Reaktionslösung mit $^{n}/_{20}$-Baryt gegen Phenolphtalein.

Die Enzymlösung wurde wie unter a) angegeben, vorgereinigt. Sie enthielt in 5 ccm, die für jeden Ansatz verwendet wurden, 18,0 SaE. Dazu kamen in einem Thunberg-Röhrchen je 4 ccm Wasser und 2 Tropfen alkohol. Indicatorlösung. T = 37°. Nachdem evakuiert und wieder mit $N_2$ gefüllt war, wurde 1 ccm $^{m}/_{1}$-Acetaldehydlösung im lebhaften $N_2$-Strom zugefügt. Nun wurde die Mikrobürette mit $^{n}/_{20}$-$Ba(OH)_2$ eingesetzt und bis zur schwachen Rosafärbung titriert. Man brauchte etwa 0,22 ccm für eine geringe im Aldehyd enthaltene Menge von Essigsäure. In dem Maß wie die Färbung durch neugebildete Säure verschwand, ließ man Barytwasser in Mengen von nur 0,05 ccm zu-

Digitized by Google

tropfen. Diese Titration wurde fortgesetzt, bis — nach 2—3 Tagen — keine Entfärbung mehr stattfand, das Enzym also inaktiv geworden war.

Auch beim Acetaldehyd wurden zur Sicherung der Resultate Kontrollen mit durch Kochen inaktivierter Enzymlösung ausgeführt. Zu Beginn wurde eine geringe Entfärbung festgestellt, aber nach $^1/_2$ Stunde blieben die Lösungen bis zum Ende der Hauptversuche gefärbt. Der Barytverbrauch dieser Kontrollversuche betrug für den Gesamtumsatz etwa 10% von dem der Hauptversuche. II ist die Wiederholung von I mit anderen Meßzeiten.

Tabelle 19.

1. Titrierte Säure. 2. Die um den Blindwert korrigierten Säurezahlen.

I.

| Zeit (Minuten | 25 | 52 | 127 | 257 | 387 | 520 | 1260 | 1470 | 1760 | 2700 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. ccm $^n/_{100}$-Essigsäure | 0,57 | 0,85 | 1,14 | 1,42 | 1,71 | 2,00 | 3,36 | 3,65 | 3,93 | 4,39 |
| 2. Korr. ccm $^n/_{100}$-Essigsäure. . . . . | 0,27 | 0,50 | 0,74 | 1,02 | 1,31 | 1,60 | 2,96 | 3,25 | 3,53 | 3,99 |

II.

| Zeit (Minuten) | 35 | 145 | 295 | 1140 | 4050 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. ccm $^n/_{100}$-Essigsäure . . . . | 0,57 | 0,85 | 1,14 | 3,12 | 3,88 |
| 2. Korr. ccm $^n/_{100}$-Essigsäure | 0,27 | 0,50 | 0,74 | 2,72 | 3,48 |

In III ist, im Gegensatz zu I und II, die Aldehyd-Konzentration auf $^m/_5$ erhöht.

III.

| Zeit (Minuten) | 40 | 97 | 155 | 1200 | 2700 |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. ccm $^n/_{100}$-Essigsäure . . . . | 0,57 | 0,85 | 1,14 | 4,18 | 4,46 |
| 2. Korr. ccm $^n/_{100}$-Essigsäure | 0,27 | 0,50 | 0,74 | 3,78 | 4,06 |

Die Umsatzwerte zeigen auch hier deutlich an (vgl. Fig. 10), daß die Wirksamkeit des Enzyms während der Dauer des Versuchs zurückgeht, aber auch nach 2 Tagen ist die Inaktivierung noch nicht vollständig.

Digitized by Google

Die Lösungen I und III sind nach Abschluß der Dismutierungsversuche auf ihre Wirksamkeit gegen MB geprüft

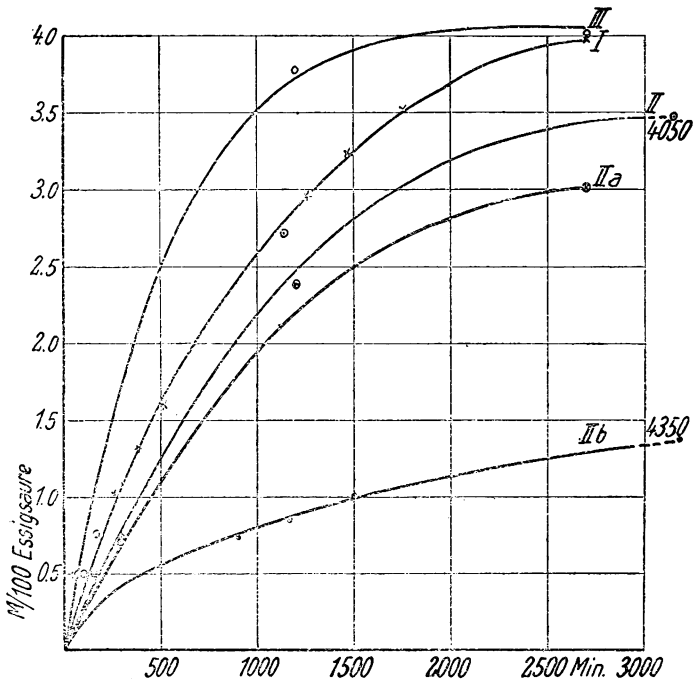



Fig. 10. Cannizzarosche Reaktion mit Acetaldehyd.
I u. II Konz. $^{m}/_{10}$, III Konz. $^{m}/_{5}$, IIa $^{m}/_{500}$-HCN, IIb $^{m}/_{100}$-HCN.

worden, indem man sie mit je 1 ccm $^{m}/_{5}$-Phosphatpuffer $p_H = 8{,}0$ in die für diese Bestimmung nötige Verfassung brachte. Es wurde in I 0,8 Proc., in II 0,48 Proc. der ursprünglichen Aldehydrase vorgefunden.

Noch viel einwandfreier wird durch folgende Versuche die *Identität von Dehydrase und Mutase* erwiesen. Die Reihen I und II wurden genau wie angegeben wiederholt. Nach einer bestimmten Zeit, innerhalb deren bereits Dismutierung erfolgt und gemessen war, bestimmte man in einem gleichlaufenden Ansatz die noch vorhandenen Aldehydrase-Einheiten gegen MB. Ihr Wert ist in Proc. der ursprünglichen Wirksamkeit angegeben.

Digitized by Google

Tabelle 20.

| Zeit (Minuten) | 120 | 300 | 1080 | 2700 |
|---|---|---|---|---|
| Proc. an Dehydrase . . . . . | 54,8 | 39,8 | 15,2 | 0,80 |

Das Abklingen der Wirksamkeit hält guten Schritt mit der Verminderung, die der Umsatz der Dismutierung erfährt.

Ein weiterer Versuch belegt die Proportionalität der drei hier als Einheit aufgefaßten Enzymwirkungen. Das Milchferment, das zur aeroben Dehydrierung von Acetaldehyd herangezogen worden war in einem (hier nicht gepufferten) Ansatz, wie er z. B. in Fig. 2 (S. 231) in der Kurve *Aa* zur Darstellung gebracht ist, wurde nach 250 Minuten auf die Cannizzarosche Reaktion umgestellt. Nach dieser Zeit wurde der Sauerstoff durch Evakuieren entfernt, die gebildete Säure wegtitriert und hierauf während zweier Tage auf Dismutierung geprüft. Es wurde keine meßbare Menge Essigsäure mehr gebildet, im Einklang damit, daß auch gegenüber der aeroben Dehydrierung zu dem gewählten Zeitpunkt die enzymatische Aktivität so gut wie erloschen war.

*Der Einfluß von Blausäure.*

Die Versuche schließen sich an die Reihe II (S. 247) an und sind mit $^{m}/_{500}$- (IIa) und $^{m}/_{100}$-HCN (IIb) in der gleichen Weise wie die Grundversuche durchgeführt. Wir haben von beiden Reihen doppelte Zahlenwerte, die recht gut miteinander übereinstimmen. Je eine bringen wir in Tabellenform, die beiden anderen sind im Schaubild (Fig. 10) aufgetragen. 1 und 2 wie in Tabelle 19.

Tabelle 21.

| | IIa. | | | | | IIb. | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Zeit (Min.) | 45 | 130 | 300 | 1200 | 2700 | 35 | 90 | 1000 | 2000 | 4350 |
| 1 | 0,57 | 0,85 | 1,14 | 2,78 | 3,42 | 0,57 | 0,85 | 1,14 | 1,43 | 1,76 |
| 2 | 0,27 | 0,50 | 0,74 | 2,34 | 3,02 | 0,27 | 0,50 | 0,74 | 1,03 | 1,36 |



Digitized by Google

Wir wollen zum Vergleich das Ergebnis einer Messung anführen, die die Hemmung der Aldehyddehydrierung mit Methylenblau durch HCN betrifft. Sie stimmt gut überein mit Befunden gleicher Art von Dixon.[1])

Der Ansatz ist der normale mit 10 mg Enzympräparat bei $p_H$ = 8,0, 0,5 ccm $^m/_1$-Acetaldehyd, 1 ccm $^n/_{1000}$-MB. Die Blausäure wurde 15 Minuten vor Beginn des Versuchs mit dem Aldehyd vermischt, dieser Lösung wurde auch der Farbstoff zugefügt.

Die Hemmung geht aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle 22.

| HCN-Konz. | 0 | $^m/_{1000}$ | $^m/_{500}$ | $^m/_{250}$ | $^m/_{100}$ |
|---|---|---|---|---|---|
| Ac E . . . . . | 4,08 | 4,00 | 3,62 | 2,98 | 2,74 |
| Proc. Ac E . . . | 100 | 98,1 | 88,8 | 73,3 | 67,0 |

Ebensowenig wie im Falle der Alkoholdehydrierung durch Essigsäurebakterien kann hier von einer Indifferenz der Reaktion gegenüber Blausäure die Rede sein; wenn auch die Hemmung noch bei $^m/_{100}$-HCN nicht erheblich ist, so sieht man doch mit steigender HCN-Konzentration die Aktivität des Ferments abnehmen. Bei der Muskel-Dehydrase findet man mit $^m/_{100}$-HCN keinerlei Einfluß.[2])

Vergleicht man die hemmende Wirkung, die Blausäure auf die aerobe Dehydrierung von Acetaldehyd (S. 236), auf seine Dismutation und seine Dehydrierung mit MB ausübt, so findet man ungefähr den gleichen Wirkungsgrad.

Th. F. Macrae möchte auch hier dem Carnegie-Trust für die schottischen Universitäten für das ihm gewährte Stipendium ergebenst danken.

[1]) Bioch. Jl. 21, 840 (1927). [2]) A. 477, 12 (1929).

Digitized by Google

# Über einige Pyrrolverbindungen mit Aminogruppe und ungesättigter Seitenkette[1]);

von *H. Fischer* und *Karl Zeile*.

[Aus dem Organisch-chemischen Institut der Technischen Hochschule München.]

(Eingelaufen am 22. Oktober 1930.)

Porphyrinsynthesen verlaufen in guter Ausbeute bei Vorhandensein von Äthyl-, Propyl- und Propionsäureresten, kurzum, wenn das sich bildende Porphyrin mehr oder weniger starke basische Eigenschaften besitzt.[2]) Negative Substituenten erschweren dagegen die Porphyrinbildung sehr und es lag deshalb nahe, die Synthese von Amino-porphyrinen anzugehen, die auch erhebliches physiologisches Interesse besitzen. Als Ausgangsmaterial müssen $\beta$-Aminopyrrole dienen, und geeignet schien 2,4-Dimethyl-3-amino-5-carbäthoxypyrrol, welches schon vor einigen Jahren[3]) aus der entsprechenden Nitroverbindung durch katalytische Reduktion dargestellt war, aber auf diesem Weg in größerem Maßstab nur langwierig zu gewinnen ist. Viel bequemer ist die Darstellung aus 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-nitrosopyrrol, das durch Nitrosierung von 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol in Schwefelsäure leicht zugänglich ist[4]) und dessen Reduktion mit Amalgam zu dem gewünschten Aminopyrrol I führt.

Hiernach war der Körper in beliebigen Mengen zugänglich; er wurde charakterisiert durch die schön kry-

[1]) III. Mitteilung über Vorarbeiten zur Ringsynthese von Porphyrinen usw. II. Mitteilung vgl. H. Fischer und W. Kutscher, A. 481, 193 (1930).

[2]) Der Eintritt der Propionsäurereste macht den Porphinkern wider Erwarten basischer. Das carboxylfreie Ätioporphyrin hat eine höhere Salzsäurezahl als das vier Propionsäurereste tragende Koproporphyrin.

[3]) A. 446, 239 (1926).

[4]) Dissertation Ch. v. Lippert, München, Technische Hochschule, 1926.



Digitized by Google

stallisierende Acetylverbindung. Schon früher (a. a. O.) war durch Diazotieren die Diazoverbindung dargestellt, die mit β-Naphtol zum 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-azo-β-naphtol gekuppelt wurde, durch Umsetzung des Chlorhydrats mit Nitrit; mittels Iso-amylnitrit gelang die Isolierung des sehr stabilen Diazoniumchlorids in schön krystallisiertem Zustand. Hieraus das Oxypyrrol zu gewinnen, gelang nicht; bei der Verkochungsreaktion unter Zusatz von Kupferpulver trat lediglich Ersatz der Diazogruppe durch Wasserstoff ein und es entstand 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol. Das Aminopyrrol läßt sich mit Natronlauge verseifen zur freien Carbonsäure, die durch eine schön krystallisierende Acetylverbindung charakterisiert wurde. Die Carbonsäure läßt sich bei 75° decarboxylieren und man erhält das schön krystallisierende 2,4-Dimethyl-3-aminopyrrol, eine sehr unbeständige Verbindung; sie spaltet sehr leicht Ammoniak ab. Die Analyse mußte sofort durchgeführt werden, gab dann aber gut stimmende Zahlen. Beständiger ist die Acetylverbindung, die, mit Hilfe von Essigsäureanhydrid dargestellt, gut krystallisiert.

Bemerkenswert ist der Unterschied in den Eigenschaften des tetra- und trisubstituierten Aminopyrrols gegen salpetrige Säure. 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-aminopyrrol läßt sich, wie oben erwähnt, glatt diazotieren. Durch Abspaltung des Carbäthoxyrestes wird die Aminogruppe unbeständig und läßt sich auf keine Weise diazotieren. So sieht man wieder den starken (die Doppelbindung aromatisierenden) Einfluß des Carbäthoxyrestes, der die Diazotierungsmöglichkeit herbeiführt, während die Stellung der Aminogruppe an der Doppelbindung nicht entscheidend ist, womit auch frühere Beobachtungen übereinstimmen.[1]) In 2,4-Dimethyl-3-aminopyrrol ließ sich auch nicht mit Blausäure der Formylrest einführen, auch nicht in die gleich zu beschreibende Acetylverbindung.

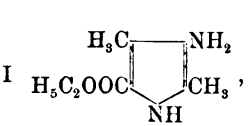
Ein Versuch, 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-aminopyrrol mit Chloressigsäure zu kondensieren, um von hier aus

[1]) H. Fischer u. Rothweiler, B. 56. 303 (1923).

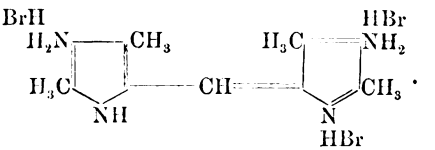
Digitized by Google

Porphyrine mit $NH.CH_2.COOH$-Seitenketten aufzubauen, mißlang.

Oben haben wir die 2,4-Dimethyl-3-amino-5-pyrrolcarbonsäure erwähnt. Diese läßt sich mit Hilfe von Ameisensäure—Bromwasserstoff zu einem Methen-tribromhydrat (II) unter Kohlensäureabspaltung kondensieren.



I,

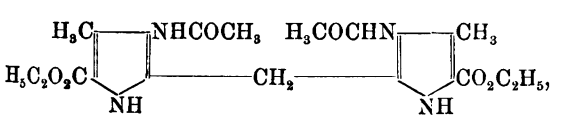


II.

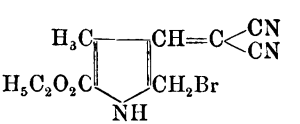
Dieselbe Verbindung läßt sich auch aus der acetylierten Carbonsäure erhalten, sowie aus der Carbäthoxyverbindung unter ähnlichen Bedingungen.[1]) Mit Natriumacetat lassen sich zwei Moleküle Bromwasserstoff entfernen; man erhält ein Monobromhydrat; die freie Methenbase konnte nicht krystallisiert abgeschieden werden.

Versuche, von diesem Methen aus durch Kondensation mit kernbromierten Methenen, z. B. mit 3,3'-Dipropionsäure-4,4'-dimethyl-5,5'-dibrom-pyrromethen-bromhydrat, Aminoporphyrine zu erhalten, verliefen negativ. In der Bernsteinsäureschmelze trat minimale Porphyrinbildung ein und spektroskopisch war lediglich Koproporphyrin zu beobachten, das offensichtlich seine Entstehung dem partiellen Zerfall des zweifach gebromten Pyrromethens verdankt.

Nachdem auf diesem Wege Acetylaminoporphyrine bzw. Aminoporphyrine nicht erhältlich waren, versuchten wir die Synthese über die Methandicarbonsäure[2]) und unterwarfen deshalb die Acetylverbindung von I der Bromierung. In der Tat entstand der Bromkörper, der durch Verkochen mit Wasser das schön krystallisierte Methan III gab.



III



IV

[1]) Vgl. A. **466**, 151 (1928).

[2]) H. Fischer u. Halbig, A. **448**, 194 (1926).

Digitized by Google

Es besitzt den Schmelzpunkt von 251° und erscheint je nach dem verwandten Lösungsmittel in verschiedenen Krystallformen, die offenbar durch Krystallflüssigkeit bedingt sind. Hieraus ließ sich durch Verseifung die Dicarbonsäure erhalten, die mit Ameisensäure unter verschiedenartigen Bedingungen Porphyrin ergab. Die Ausbeute war sehr schlecht und es gelang nicht, das Porphyrin in krystallisiertem Zustand zu isolieren. Auffallend ist die vollkommene Unlöslichkeit in den gebräuchlichen Lösungsmitteln, die die Reinigung bis jetzt unmöglich machte. Die Analyse des amorphen Produktes gab Zahlen, die nur annähernd auf Aminoacetylporphyrin stimmten. Nach dem hohen Stickstoffgehalt ist die Reaktion mindestens zum großen Teil in der gewünschten Richtung verlaufen, aber die Ausbeute war so schlecht, daß die Gewinnung einer größeren Menge, wie sie für chemische und physiologische Untersuchungen notwendig ist, nicht leicht durchführbar ist. Wir haben deshalb vorläufig diese ringsynthetischen Versuche verlassen, weil die Nitrosierung der Porphyrine mit freien Methingruppen und ihre Reduktion zu gelingen scheint. Jedoch sind hierüber die Untersuchungen noch nicht abgeschlossen.

Wir wandten uns nunmehr wieder der Untersuchung von Pyrrolen mit ungesättigten Seitenketten zu, und zwar zunächst der des früher mit Weiss[1]) beschriebenen 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-dicyanvinylpyrrols, weil hier durch das Vorhandensein der beiden Cyanreste vielleicht eine größere Stabilisierung der ungesättigten Seitenketten zu erhoffen war.

Bei der Bromierungsreaktion bildet sich ein prachtvoll krystallisiertes, goldgelb gefärbtes Perbromid, aus dem mit Hilfe von Bisulfit das Perbrom leicht abspaltbar ist; zurück bleibt ein Monobromderivat, dem vielleicht die Konstitution IV zukommt.

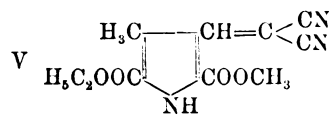
Leider erwies sich der Körper als vollkommen reaktionsunfähig, was in Übereinstimmung steht mit den Eigen-

[1]) B. 57, 615 (1924).

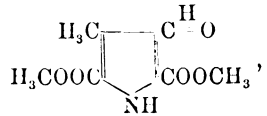
Digitized by Google

schaften des in der letzten Mitteilung beschriebenen 2-Brommethyl-4-methyl-3-chloracetyl-5-carbäthoxypyrrols.[1]) Dem Einfluß des Chloracetorestes dort würde hier die Dicyanvinylseitenkette entsprechen, in der Voraussetzung, daß auch dort das Brom in der $\alpha$-ständigen Methylgruppe sitzt. Nicht gänzlich von der Hand zu weisen wäre ja auch in beiden Fällen Eintritt des Broms in die $\beta$-Seitenkette, insbesondere beim Vinylderivat.

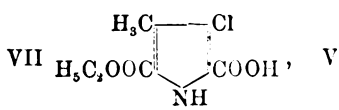
Führt man die Bromierung in Methylalkohol durch mit einem großen Bromüberschuß, so erhält man interessanterweise den Methyläthylester V:



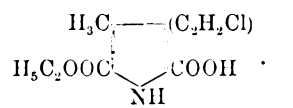
V



VI



VII



VIII

Es wird also die $\alpha$-ständige Methylgruppe durch das Brom zur Carboxylgruppe oxydiert und sofort verestert. Die ungesättigte Seitenkette bleibt erhalten, denn sie läßt sich nunmehr sehr leicht durch verdünntes Alkali an der Doppelbindung spalten unter gleichzeitiger Verseifung der $\alpha$-ständigen Estergruppen. Es entsteht das *4-Methyl-3-formyl-2,5-dicarboxy-pyrrol*, welches einen schön krystallisierten Dimethylester gibt (VI).

Nach Untersuchungen mit Herrn Lechner ist das 4-Methyl-3-formyl-5-carbonsäureester-2-carbonsäurepyrrol auch zugänglich aus dem mit Stern[2]) beschriebenen 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-thioformylpyrrol mit Hilfe der Sulfurylchlorid-Reaktion. Man gewinnt so direkt den Carbonsäurealdehyd, der durch Schiffsche Base mit Anilin und durch ein Phenylhydrazon des Näheren charakterisiert wurde. (Näheres im experimentellen Teil).

Dieselbe Reaktionsfolge läßt sich auch mit Hilfe von Sulfurylchlorid vollziehen. Hier ist das Dicyanvinylpyrrol reaktionsfähig und es scheinen drei Chloratome einzutreten,

---

[1]) H. Fischer u. W. Kutscher, A. 481, 196 (1930).

[2]) A. 446, 231 (1925).

Digitized by Google

wenigstens ergibt die Verkochung mit Wasser die Körper V entsprechende Dicarbonsäure. Bei Behandlung mit Alkali erfolgt wiederum Spaltung der ungesättigten Seitenkette und nach Veresterung entsteht der Körper VI, durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt identifiziert. Der 2,5-Dicarbomethoxy-4-methyl-3-pyrrolaldehyd wurde durch Oxim und Semicarbazon, die beide gut krystallisieren, identifiziert. Der interessante Körper soll als Ausgangsmaterial für weitere Synthesen dienen.

Es lag nahe, VI zu gewinnen durch Einwirkung von Sulfurylchlorid auf den leicht zugänglichen 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-pyrrolaldehyd. Hierbei erhält man, gut krystallisiert, VII, der Formylrest ist abgespalten. Man ist also für die Gewinnung von VI auf die indirekte Methode bzw. den Umweg über den Thioaldehyd angewiesen.

Besonders bemühten wir uns um die Gewinnung des 2,4-Dimethyl-3-vinylpyrrols; leider haben die Versuche nicht zum Ziel geführt. Wir benutzten als Ausgangsmaterial die 2,4-Dimethyl-3-$\beta$-carboxy-vinyl-5-carbonsäure, die durch Verseifung der 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol-3-acrylsäure, von der auch der Methylester gewonnen wurde, leicht erhältlich ist. Wir führten die Destillation im Vakuum mit 67 g durch; es wurden zum großen Teil die beiden sauren Seitenketten abgespalten und vorwiegend entstand 2,4-Dimethylpyrrol, als Nebenprodukt sein Pyrromethen. Die Ameisensäure, die zur Bildung des Methens notwendig ist, muß bei der Brenzreaktion entstanden sein. Die Reaktion mit Sulfurylchlorid und der 2,4-Dimethyl-3-$\beta$-carboxy-vinyl-5-carbonsäure führte zu einem krystallisierten Körper, dem man auf Grund der Analysenresultate und der Erfahrung über die Reaktion des Sulfurylchlorids mit $\alpha$-ständigen Methylgruppen die Konstitution VIII zuschreiben wird, wobei die Formulierung der Cl-haltigen Seitenkette noch unentschieden ist (vgl. die folgende IV. Mittlg.).

Bei der Verseifung resultierte die entsprechende $\alpha$-$\alpha'$-Dicarbonsäure in gut krystallisiertem Zustand.

In der Absicht, die Formylgruppe in den Porphyrinverband einzuführen, wo sie gegebenenfalls zu weiteren Kondensationen dienen sollte, wurde das 2,4-Dimethyl-3,5-diformylpyrrol mit Kryptopyrrol und 2,4-Dimethyl-3-acetylpyrrol zu den entsprechenden Methenen kondensiert. Doch erwiesen sich diese Methene bis jetzt noch nicht für Porphyrinsynthesen verwendbar. Die Versuche mit dem Dialdehyd zeigen aber, daß er trotz der für Pyrrolaldehyde auffälligen Erscheinung einer leichten Alkalisalzbildung — er ist in NaOH spielend löslich — eine normale Kondensationsfähigkeit mit $\alpha$-freien Pyrrolen besitzt.

Endlich beschreiben wir eine gut krystallisierende Molekülverbindung des Nitromethans mit 2,4-Dimethyl-3-$\beta$-nitrovinyl-5-carbäthoxypyrrols, dessen Darstellungsmethode verbessert wurde.

Digitized by Google

## Versuche.

*2,4-Dimethyl-3-amino-5-carbäthoxy-pyrrol* (IV.[1])

In eine auf 0° abgekühlte Mischung von 350 ccm konz. $H_2SO_4$ und 150 ccm Wasser, die sich in einem ¾ Liter Rundkolben befindet, werden unter Turbinieren 50 g fein gesiebtes 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol eingetragen. Nach völliger Lösung desselben wird auf 10 bis 12° gekühlt und eine Lösung von 22 g Natriumnitrit in 30 ccm Wasser so schnell zutropfen lassen, daß die Temperatur zum Schluß der Reaktion zwar 0° überschritten hat, jedoch nicht über 8° gestiegen ist. Man rührt noch einige Minuten und gießt in dünnem Strahl in etwa 8 Liter Eiswasser. Das 2,4-Dimethyl-3-nitroso-5-carbäthoxypyrrol fällt als hellblau-grüner Niederschlag aus, der nach dem Absaugen und Waschen mit Eiswasser gut abgepreßt wird.

In diesem Zustand wird das Nitrosopyrrol sofort in möglichst wenig gekühlter 11-proc. NaOH (51—80 ccm) gelöst, vom Ungelösten über Kieselgur abfiltriert und mit 1,2 kg 3-proc. Na-Amalgam hydriert. Man arbeitet unter Rühren im Stutzen bei einer Temperatur bis zu 8°. Das Aminopyrrol fällt krystallinisch als gelblicher Niederschlag aus; die Reaktion ist beendet, wenn eine filtrierte Probe mit Na-Amalgam keine Trübung mehr gibt. Ausbeute 20—25 g.

Die Reinigung geschieht am besten durch Destillation im Vakuum bei 150—160° in Reagenzröhrchen in Portionen zu 1 g.

*Acetylverbindung.* 10 g rohes Aminopyrrol werden unter Umrühren mit 12 ccm Essigsäureanhydrid versetzt, wobei starke Erwärmung auftritt. Man wärmt noch kurze Zeit auf dem Wasserbad und filtriert nach dem Erkalten ab. Umkrystallisiert aus Alkohol zeigt es einen Schmelzpunkt von 201°. Farblose prismatische Nadeln. Die Ausbeute hängt von der Reinheit des angewandten Aminopyrrols ab und beträgt etwa 60 Proc. der Theorie.

5,185 mg Subst.: 11,010 mg $CO_2$, 3,240 mg $H_2O$. — 4,092 mg Subst.: 0,458 ccm N (20°,728 mm).

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{11}H_{16}N_2O_3$ | Ber. | C 58,89 | H | 7,20 | N | 12,50 |
| | Gef. | „ 59,01 | „ | 7,18 | „ | 12,49. |

*2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-pyrryl-diazoniumchlorid.*

Das Diazoniumchlorid wird aus dem Chlorhydrat[2]) mittels Isoamylnitrit in bekannter Weise (vgl. Gattermann-Wieland) erhalten. Zweckmäßig wird nach beendeter Reaktion der Alkohol im Vakuum teilweise verdampft, ehe mit Äther gefällt wird. Umkrystallisiert aus

[1]) Vgl. Dissertation Lippert, München, Technische Hochschule 1926; H. Fischer u. A. Stern, A. **446**, S. 229 (1925).

[2]) Dargestellt durch Lösen des Aminopyrrols in Äther und Versetzen mit ätherischer HCl.

Digitized by Google

Alkohol-Äther. Farblose prismatische Nadeln, die bei 173° sich unter Verpuffung zersetzen. Beim Erhitzen auf dem Spatel Aufflammen. Zeigt Kupplungsreaktionen der Diazoniumverbindungen. Ausbeute 90 Proc. der angewandten Gewichtsmenge.

4,639 mg Subst.: 8,115 mg $CO_2$, 2,455 mg $H_2O$. — 3,528 mg Subst.: 0,571 ccm N (17°, 721 mm). — 6,175 mg Subst.: 3,855 mg AgCl.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{19}H_{22}N_3O_2Cl$ | Ber. | C 47,04 | H 5,27 | N 18,30 | Cl 15,45 |
| | Gef. | „ 47,71 | „ 5,78 | „ 18,07 | „ 15,45. |

Das Diazoniumchlorid zeigt eine auffallende Stabilität; die Stickstoffabspaltung ist beispielsweise in kochendem Wasser eine sehr zögernde. Nach einstündigem Verkochen kann mittels $CHCl_3$ noch unzersetztes Diazoniumchlorid ausgeschüttelt werden, erkennbar am Zersetzungspunkt und der Kupplungsfähigkeit mit β-Naphtol.

Versuche, durch Verkochung das zu erwartende Phenol zu erhalten, ergaben erst bei vielstündigem Kochen eine Veränderung des Diazoniumchlorids. Am aufgesetzten Rückflußkühler setzten sich Krystalle ab, die durch Schmelz- und Mischschmelzpunkt sowie durch Analyse sich als 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxypyrrol zu erkennen gaben. Durch Zusatz von Cu-Pulver konnte in einem zweiten Versuch die Reaktion beschleunigt werden, das entstehende β-freie Pyrrol ging langsam mit Wasserdampf über. Schmelzp. 125°. Mischschmelzpunkt ohne Depression. Die Analyse ergab folgende Werte:

2,908 mg Subst.: 0,232 ccm N (22°, 723 mm).

$C_9H_{13}NO_2$ Ber. N 8,38 Gef. N 8,78.

*2,4-Dimethyl-3-amino-5-carboxypyrrol.*

5 g Amino-carbäthoxypyrrol werden mit 15 ccm 10-proc. NaOH auf dem Drahtnetz erwärmt, bis alles gelöst ist (etwa 20 Minuten), dann wird unter guter Eiskühlung mit 85 Proc. der zur Neutralisation nötigen Menge verd. $H_2SO_4$ tropfenweise versetzt; unter Reiben fällt die Carbonsäure in Form farbloser länglicher Blättchen aus. Zur Analyse wurde mehrmals aus Natronlauge und verd. Essigsäure umgefällt. Die Substanz spaltet schon bei 75° stürmisch $CO_2$ ab, bei gewöhnlicher Temperatur tritt allmählich Verfärbung ein.

Gewichtskonstanz ohne Zersetzung ist schwer zu erreichen. Die Stickstoffbestimmung eines frisch dargestellten, 12 Stunden über Pentoxyd bei gewöhnlichem Druck und gewöhnlicher Temperatur getrockneten Präparates ergab folgenden Wert:

3,875 mg Subst.: 0,550 ccm N (18°, 712 mm).

$C_7H_{10}O_2N_2$ Ber. N 18,18 Gef. 17,91.

Digitized by Google

*Acetylverbindung.* Der Körper kann sowohl durch Acetylieren von 2,4-Dimethyl-3-amino-5-carboxypyrrol als durch das zweckmäßigere Verseifen der Estergruppe im 2,4-Dimethyl-3-amino-acetyl-5-carbäthoxypyrrol erhalten werden. 5 g dieses Pyrrols werden auf dem Drahtnetz mit 25 ccm 10-proc. NaOH und 5 ccm Alkohol eine Stunde gekocht. Nach dem Wegkochen des Alkohols wird mit verd. Schwefelsäure die Carbonsäure gefällt. Nach dem Umfällen aus Lauge und Säure und Umkrystallisieren aus Alkohol erhält man die Carbonsäure in Form farbloser, kleiner, prismatischer Nadeln, die sich an der Luft schwach rosa färben und bei 203° unter Zersetzung schmelzen. Ausbeute 80 Proc. Mischschmelzpunkt mit einem durch Acetylieren von 2,4-Dimethyl-3-amino-5-carboxypyrrol erhaltenen Produkt gab keine Depression.

4,410 mg Subst: 8,920 mg $CO_2$, 2,545 mg $H_2O$. — 4,338 mg Subst.: 0,554 ccm N (19°, 727 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_9H_{12}O_3N_2$ | Ber. | C 55,07 | H 6,17 | N 14,29 |
| | Gef. | „ 55,16 | „ 6,46 | „ 14,20. |

*2,4-Dimethyl-3-aminopyrrol.*

Die 2,4-Dimethyl-3-amino-5-pyrryl-carbonsäure wird mit Wasser eben durchgefeuchtet und im Wasserbad auf 75° erhitzt. Zunächst tritt unter heftiger $CO_2$-Abspaltung Verflüssigung ein, alsbald erstarrt aber die Masse zu einem Brei. Nach dem Erkalten wird abgesaugt und nach dem Trocknen im Vakuum bei 110—120° umsublimiert. Makroskopische Tafeln vom Schmelzp. 127°. Ausbeute etwa 50 Proc., schwankend. Beim Liegen an der Luft tritt nach wenigen Stunden Verfärbung und der Geruch nach Ammoniak auf.

Die Analyse wurde sofort nach der Sublimation ausgeführt.

4,955 mg Subst.: 11,875 mg $CO_2$, 4,115 mg $H_2O$. — 2,220 mg Subst.: 0,510 ccm N (18°, 722 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_6H_{10}N_2$ | Ber. | C 65,50 | H 9,17 | N 25,43 |
| | Gef. | „ 65,36 | „ 9,29 | „ 25,49. |

*2,4-Dimethyl-3-acetyl-aminopyrrol.*

*Acetylderivat.* Der Körper kann sowohl durch Acetylierung des 2,4-Dimethyl-3-aminopyrrols mit Essigsäureanhydrid analog der Vorschrift für das carbäthoxylierte Produkt gewonnen werden, als auch durch Vakuumsublimation der 2,4-Dimethyl-3-acetyl-amino-5-pyrrylcarbonsäure. Im ersteren Falle ist öfteres Umkrystallisieren aus Alkohol-Äther zur Reinigung notwendig, nach der letztgenannten Methode erhält man das Produkt sofort analysenrein in großen farblosen Prismen vom Schmelzp. 205°.

Digitized by Google

4,078 mg Subst.: 9,445 mg $CO_2$, 2,930 mg $H_2O$. — 2,920 mg Subst.: 0,476 ccm N (18°, 726 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_8H_{12}ON_2$ | Ber. | C 63,15 | H 7,89 | N 18,42 |
| | Gef. | „ 63,17 | „ 8,04 | „ 18,27. |

*Bromierung des 2,4-Dimethyl-3-acetylamino-5-carbäthoxypyrrols.*

1 g des Pyrrols wird mit 4,3 ccm einer 30-proc. Brom–Eisessiglösung versetzt, 20 Minuten im 60° warmen Wasserbad erwärmt und 12 Stunden stehengelassen. Der in Nadeln krystallisierte Bromkörper wird abgesaugt, mit Eisessig–Äther gewaschen und wegen seiner Unbeständigkeit sofort weiter verarbeitet. Ausbeute: 1,2 g.

*Bis-(3-acetylamino-4-methyl-5-carbäthoxy-2-dipyrryl)-methan* (III).

Der Bromkörper wird mit Wasser verkocht, dabei entweichen Ströme von Formaldehyd; das Methan bleibt ungelöst zurück. Ausbeute annähernd quantitativ. Je nach dem verwendeten Lösungsmittel wird es in verschiedenem Habitus krystallisiert erhalten. Aus wenig Alkohol erhält man es in prismatischen Nadeln, aus Aceton in rhomboedrisch begrenzten derben Krystallen, aus Eisessig–Wasser in Nadeln. Alle drei Krystallarten schmelzen bei 251°, doch zeigen sie die Eigentümlichkeit, bei einer niedrigeren, für jede Krystallart charakteristischen Temperatur vorher zu sintern, und zwar in der Reihenfolge der angeführten Lösungsmittel bei 184°, 214°, 204°.

Die einzelnen Krystallarten können durch Umkrystallisieren aus dem entsprechenden Lösungsmittel ineinander übergeführt werden. Die Analyse des aus Aceton und Eisessig krystallisiert erhaltenen Körpers ergab die für das zu erwartende Methan stimmenden Werte.

4,680 mg Subst. (aus Aceton bei 150° getrocknet): 9,980 mg $CO_2$, 2,585 mg $H_2O$. — 3,236 mg Subst.: 0,380 ccm N (18°, 712 mm). — 4,538 mg Subst. (aus Eisessig): 9,680 mg $CO_2$, 2,657 mg $H_2O$. — 3,805 mg Subst.: 0,441 ccm N (19°, 724 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{21}H_{28}O_6N_4$ | Ber. | C 58,30 | H 6,53 | N 12,96 |
| | Gef. | „ 58,16, 58,18 | „ 6,18, 6,59 | „ 12,91, 12,85. |

Erwärmt man das Methan mit 10-proc. NaOH und etwas Alkohol auf dem Wasserbad etwa 10 Minuten lang,

Digitized by Google

so ist alles in Lösung gegangen. Das Verseifungsprodukt, die *Methandicarbonsäure*, wird mit verdünnter Essigsäure unter Eiskühlung gefällt. Farblose prismatische Nadeln. Schmelzp. 214°.

3,603 mg Subst.: 7,175 mg $CO_2$, 1,880 mg $H_2O$. — 5,561 mg Subst.: 0,736 ccm N (16°, 721 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{17}H_{20}O_8N_4$ | Ber. | C 54,20 | H 5,34 | N 14,90 |
| | Gef. | „ 54,31 | „ 6,11 | „ 14,83. |

*Versuche zur Darstellung von 1,4,5,8-Tetramethyl-2,3,6,7-tetraacetyl-aminoporphin.*

Beim trocknen Erhitzen der Methandicarbonsäure über freier Flamme erhält man eine rotbraune Masse, deren salzsaurer Auszug rotbraun gefärbt ist und ein schwaches Porphyrinspektrum zeigt. Beim Schmelzen der Methandicarbonsäure mit Bernsteinsäure, Naphtalin, Campher oder beim Erhitzen in Tetralin wurden stets geringe Mengen von Porphyrin, die aber für die präparative Darstellung nicht in Frage kamen, beobachtet.

Nach dem Beispiel der Iso-uroporphyrin-Synthese[1]) und der Oktaäthylporphin-Synthese[2]) wurde die Methandicarbonsäure in Ameisensäure gelöst und durch die Lösung 10—14 Stunden bei 30—40° Luft hindurchgeleitet. Es zeigte sich, daß zunächst wohl Porphyrinbildung auftritt, daß dieses jedoch nach einigen Stunden wieder vollständig der Zerstörung anheimfällt. Die Lösung zeigt am Ende der Behandlung keine Spur von Porphyrinspektrum mehr.

Da offenbar der Sauerstoff zerstörend auf das Porphyrin einwirkt, wurde die Umsetzung der Methandicarbonsäure mit Ameisensäure unter Zusatz eines Reduktionsmittels, in diesem Fall Eisenpulver, vollzogen. Beim Kochen von 0,5 g Methandicarbonsäure mit 10 ccm Ameisensäure unter Zusatz von 0,25 g Eisenpulver tritt nach kurzer Zeit eine intensive Rotfärbung ohne scharf definierte Absorption, nach etwa $^1/_2$ Stunde deutliches Porphyrinspektrum auf. Nach $1—1^1/_2$ stündigem Kochen zeigt die tief gefärbte Lösung intensives Absorptionsspektrum. Zusatz von größeren Mengen Eisen verringert die Porphyrinbildung. Die Ameisensäurelösung wird abfiltriert, mit Wasser verdünnt und mit Na-Acetatlösung versetzt, wobei das Porphyrin zusammen mit Verunreinigungen ausgefällt wird. Eine Reinigung durch Äther–Salzsäure-Fraktionierung verbietet sich wegen der vollkommenen Unlöslichkeit des Porphyrins in Äther. Es wurde folgendermaßen verfahren:

Das Fällungsprodukt wurde in 1-proc. HCl aufgeschlämmt, 1 Stunde in der Kälte stehengelassen und abgesaugt. In der 1-proc. HCl war kein Porphyrin, aber eine große Menge von Verunreinigungen

[1]) H. Fischer u. P. Heisel, A. **457**, 83 (1927).
[2]) H. Fischer u. R. Bäumler, A. **468**, 58 (1929).

Digitized by Google

in Lösung gegangen. Der Rückstand wurde in 10-proc. HCl kalt gelöst, filtriert und wieder mit Natriumacetatlösung gefällt. Der braune, amorphe Körper wurde abfiltriert und bei niederer Temperatur getrocknet. Aus 15 g Dicarbäthoxymethan 0,4 g. In Salzsäure gelöst zeigte er reines Porphyrinspektrum. Bei längerem Liegen tritt eine teilweise Zersetzung des Körpers ein, was sich am Auftreten einer ausgeprägten Absorption bei 632,5 mμ in 10-proc. HCl zu erkennen gibt. Dieselbe Absorption tritt auf, wenn die Ausfällung des Porphyrins aus der salzsauren Lösung anstatt mit Natriumacetat mit NaOH vorgenommen wurde oder wenn das Porphyrin höheren Temperaturen ausgesetzt war. Die Reinigung eines auf diese Weise verunreinigten Produktes kann durch Extraktion mit Eisessig in der Kälte erfolgen, wobei das Porphyrin ungelöst zurückbleibt.

Das Porphyrin ist unlöslich in Äther und den übrigen gebräuchlichen Lösungsmitteln, sehr schwer löslich in Nitrobenzol und in Pyridin, auch in der Hitze; es wurde bei 70° im Vakuum konstant getrocknet und in amorphem Zustand zur Analyse gebracht.

5,375 mg Subst.: 11,960 mg $CO_2$, 3,020 mg $H_2O$, 0,050 mg Asche. — 3,035 mg Subst.: 0,476 ccm N (19°, 715 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{32}H_{34}O_4N_8$ | Ber. | C 64,61 | H 5,77 | N 18,85 |
| | Gef. | „ 61,26 | „ 6,35 | „ 17,26. |

Absorptionsspektrum in 10-proc. HCl:

I. 598,9; II. 578,4 (schwach); III. 552,8; E. Abs. 466.

Reihenfolge der Intensität: III, I, II.

*(2,4-Dimethyl-3-amino-pyrryl)-(2',4'-dimethyl-3'-amino-pyrrolenyl)-methen-tribromhydrat* (II).

0,2 g 2,4-Dimethyl-3-amino-5-carboxy-pyrrol werden mit 2 ccm Ameisensäure und 2 ccm HBr gekocht; es tritt Rotfärbung ein; nach kurzem Kochen (2—3 Minuten) gibt man noch etwas HBr zu, worauf das Methen-tribromhydrat auszukrystallisieren beginnt; beim Erkalten scheidet es sich vollständig ab (0,25 g). Es ist mit violetter Farbe in Wasser glatt löslich; über 280° zersetzt es sich.

Unter den eben beschriebenen Bedingungen läßt sich das Tribromhydrat auch aus der *acetylierten* Carbonsäure erhalten, bei längerer Reaktionsdauer auch aus den entsprechenden Carbäthoxyderivaten. Zur Analyse wurde das Tribromhydrat sowohl aus seiner wäßrigen Lösung in derben, oberflächlich violett schillernden Krystallen, als

Digitized by Google

auch durch Ausfällen mit Bromwasserstoffsäure in gelbroten Prismen dargestellt.

Die Präparate wurden bei gewöhnlichem Druck und gewöhnlicher Temperatur über Pentoxyd konstant getrocknet.

4,502 mg Subst. (durch Einengen aus wäßriger Lösung erhalten): 5,505 mg $CO_2$. (Die Originalzahl für Wasser ist abhanden gekommen.) — 4,384 mg Subst: 0,480 ccm N (19°, 728 mm). — 17,981 mg Subst.: 20,81 mg AgBr.

5,277 mg Subst. (durch Ausfällen mit HBr erhalten): 6,460 mg $CO_2$, 2,150 mg $H_2O$. — 3,423 mg Subst.: 0,360 ccm N (19°), 720 mm). — 10,698 mg Subst.: 12,15 mg AgBr.

$C_{13}H_{21}N_4Br_3$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber. | C 32,98 | H 4,48 | N 11,85 | Br 50,69 |
| Gef. | „ 33,35, 33,39 | „ 4,67, 3,70 | „ 12,01, 11,74 | „ 49,44, 48,37. |

Aus dem Tribromhydrat, das sich in konz. wäßriger Lösung befindet, läßt sich das Monobromhydrat durch Zugabe von Natriumacetatlösung in Form kleiner dunkel-violetter Nädelchen ausfällen, die aus Chloroform-Methylalkohol umzukrystallisieren sind. Es empfahl sich jedoch, zur Analyse gleich die erste Fällung nach gründlichem Auswaschen zu verwenden. Schmelzp. 234°.

2,375, 4,705 mg Subst. (über $P_2O_5$ getr.): 4,315, 8,565 mg $CO_2$, 1,285, 2,650 mg $H_2O$. — 2,752, 4,144 mg Subst.: 0,435 (20°, 728 mm), 0,647 (18°, 727 mm) ccm $N_2$. — 11,285, 4,530 mg Subst.: 6,65, 2,775 mg AgBr.

$C_{13}H_{19}N_4Br$

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ber. | C 50,14 | H 6,16 | N 18,01 | Br 25,69 |
| Gef. | „ 49,55, 49,66 | „ 6,05, 6,30 | „ 17,64, 17,52 | „ 25,09, 26,07. |

Es gelang nicht, die freie Methenbase krystallisiert zu erhalten. Liegt das Methen in stark bromwasserstoffhaltiger Lösung vor, so ist deren Farbe gelb-gelbgrün; beim Verdünnen mit viel Wasser tritt allmählich in dem Maß, wie der salzbildende Bromwasserstoff abdissoziiert, ein Übergang des Farbtones nach reinem Rot ein.

Beim Versuche einer Porphyrin-Synthese (vgl. S. 253) wurden jeweils äquimolare Mengen von II und der anderen Komponente in der dreifachen Gewichtsmenge Bernsteinsäure zusammengeschmolzen (Temperatur 170—180°). Es wurde bei mehreren Versuchen eine in sehr geringem Maße verlaufende Porphyrinbildung festgestellt; die gemessenen spektroskopischen Werte stimmten mit denen des Koproporphyrins völlig überein (I. 623,8, II. 574,0, III. 527, IV. 493,2, E.-Abs. 429), so daß aus diesem Ergebnis wohl auf eine spurenweise Selbstkondensation des Propionsäuremethens geschlossen werden kann.

Digitized by Google

*2,4-Dimethylpyrrol aus 2,4-Dimethyl-3-(β-carboxy-vinyl)-5-carbäthoxypyrrol.*

67 g Akrylsäure wurden mit 40 g Stangennatron und so viel Wasser, daß eben Lösung möglich war, 2 Stunden am Babotrichter verseift. Die ausgefällte Dicarbonsäure, die sich an der Luft bräunlich färbte (52 g), wurde in einem gewöhnlichen Destillierkolben der trocknen Destillation im Vakuum unterworfen. Bei einer Temperatur von 200—210° gingen 4 g eines gelblichen Öles über, zwischen 210 und 225° noch weitere 2 g, die getrennt aufgefangen wurden.

Die erste Fraktion war ziemlich reines *Dimethylpyrrol*, das als Pikrat durch Mischschmelzpunkt identifiziert wurde; ferner wurde mit Ameisensäure sein Methen und mit Diazobenzolsulfosäure sein Azofarbstoff hergestellt, die beide analysiert wurden. Die zweite Fraktion gab ein Pikrat, neben Dimethylpyrrol-pikrat, das sich durch seinen Zersetzungspunkt bei 215° und die Analyse als identisch mit dem Pikrat des (2,4-Dimethyl-pyrryl)-(2′4′-dimethylpyrrolenyl)-methens erwies.

1. Azofarbstoff des Dimethylpyrrols. 4,585 mg Subst.: 8,640 mg $CO_2$, 2,096 mg $H_2O$.

$C_{12}H_{13}O_3N_3S$ Ber. C 51,59 H 5,11 Gef. C 51,51 H 4,69.

2. (2,4-Dimethylpyrryl)-(2′4′-dimethylpyrrolenyl)-methenbromhydrat. 3,223 mg Subst.: 0,297 ccm N (17°, 718 mm).

$C_{13}H_{17}N_2Br$ Ber. N 9,98 Gef. N 10,25.

3. Pikrat des (2,4-Dimethylpyrryl)-(2′4′-dimethylpyrrolenyl)-methens. 4,733 mg Subst.: 9,195 mg $CO_2$, 1,960 mg $H_2O$. — 3,378 mg Subst.: 0,508 ccm N (21°, 717 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{19}H_{19}O_7N_5$ | Ber. | C 53,14 | H 4,46 | N 16,30 |
| | Gef. | „ 52,99 | „ 4,62 | „ 16,39. |

*2,4-Dimethyl-3-(β-nitrovinyl)-5-carbäthoxypyrrol.*

Die gegebene Vorschrift[1]) wurde folgendermaßen abgeändert: 5 g 2,4-Dimethyl-3-formyl-5-carbäthoxypyrrol werden in 20 ccm alkoholischer Lösung mit 10 g Nitromethan und 0,5 ccm 30-proc. alkoholischer Methylaminlösung 1 Stunde am siedenden Wasserbad behandelt,

[1]) B. 57, 605 (1924).

Digitized by Google

wobei ab und zu entwichenes Methylamin ersetzt wird. Beim Erkalten wird die inzwischen eingetretene Krystallisation des Nitrovinylpyrrols vervollständigt; das Produkt wird aus Eisessig umkrystallisiert. Schmelzpunkt 230°.

*Anlagerung von Nitromethan an das 2,4-Dimethyl-3-(β-nitrovinyl)-5-carbäthoxypyrrol.*

1 g des Nitrovinylpyrrols wird mit 3 ccm Nitromethan und 2 ccm 30-proc. Methylaminlösung in einem weiten Reagenzglas so lange am siedenden Wasserbad unter öfterer Erneuerung des Methylamins behandelt, bis der gelbe Farbton einer graubraunen Mischfarbe Platz gemacht hat, was nach etwa 20 Minuten der Fall ist. Das Reaktionsprodukt wird nach öfterem Umkrystallisieren aus Eisessig eventuell nach Tierkohle-Zusatz, rein erhalten. Farblose Prismen vom Schmelzp. 180°. Als Ausgangsmaterial kann auch direkt 2,4-Dimethyl-3-formyl-5-carbäthoxypyrrol verwendet werden.

3,084 mg Subst.: 5,445 mg $CO_2$, 1,522 mg $H_2O$. — 3,254 mg Subst.: 0,412 ccm N (23°, 724 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{12}H_{17}O_6N_3$ | Ber. | C 48,13 | H 5,72 | N 14,05 |
| | Gef. | „ 48,15 | „ 5,52 | „ 13,88. |

*Bromierung von 2,4-Dimethyl-3-(-β-dicyanvinyl)-5-carbäthoxypyrrol.*

Zu einer gesättigten Lösung von 0,5 g des Pyrrols in heißem Eisessig werden vorsichtig 3 ccm Brom gegeben, darauf wird das Reaktionsgefäß 15 Minuten lang der Temperatur des siedenden Wasserbades ausgesetzt. Nach dieser Zeit hat sich eine reichliche Krystallisation goldgelber derber Nadeln abgesetzt, die abgesaugt und auf Ton getrocknet werden. Dieses unbeständige Perbromid wird mit einigen Kubikzentimetern Wasser, dem etwas Bisulfitlauge zugesetzt ist, in wenigen Minuten verkocht, wobei ein völlig farbloser Körper (IV) resultiert. Nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig erhält man ihn in Prismen vom Schmelzp. 258°. Löslich in Eisessig, Alkohol, Chloroform, kaum in Petroläther.



Digitized by Google

5,405 mg Subst.: 9,655 mg $CO_2$, 1,795 mg $H_2O$. — 3,042 mg. Subst.: 0,358 ccm N (17°, 719 mm). — 8,607 mg Subst.: 5,08 mg AgBr.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{12}O_2N_3Br$ | Ber. | C 48,44 | H 3,76 | N 13,05 | Br 24,82 |
| | Gef. | „ 48,72 | „ 3,71 | „ 13,10 | „ 25,12. |

*2-Carbomethoxy-3-(β-dicyanvinyl)-4-methyl-5-carbäthoxypyrrol* (V).

1 g des 2,4-Dimethyl-3-(β-dicyanvinyl)-5-carbäthoxypyrrols wird in 10 ccm siedendem Methylalkohol aufgeschlämmt und vorsichtig mit 2 ccm Brom versetzt. Alsbald fällt ein dicker Krystallbrei des Methyl-äthylesters aus, der nach einigem Stehen abfiltriert und mit Methylalkohol bromfrei gewaschen wird. Zur Analyse wurde aus Methylalkohol umkrystallisiert. Seideglänzende Nadeln, löslich in heißem Eisessig, schwerer in Methylalkohol. Schmelzp. 187°.

4,734 mg Subst.: 10,170 mg $CO_2$, 1,985 mg $H_2O$. — 2,383 mg Subst.: 0,318 ccm N (18°, 723 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{14}H_{13}O_4N_3$ | Ber. | C 58,53 | H 4,56 | N 14,64 |
| | Gef. | „ 58,59 | „ 4,68 | „ 14,89. |

*2,5-Dicarboxy-3-formyl-4-methylpyrrol.*

1 g des 2-Carbomethoxy-3-(β-dicyanvinyl)-4-methyl-5-carbäthoxypyrrols wird mit 60 ccm n/10 NaOH 12 Stunden im Wasserbad bei 85° verseift. Es wird in einer Schale konzentriert und unter Kühlung mit verdünnter Schwefelsäure die Dicarbonsäure ausgefällt. Sie zeigt bis 360° keinen Schmelzpunkt, nur allmähliche Dunkelfärbung unter Zersetzung.

*2,5-Dicarbomethoxy-3-formyl-4-methylpyrrol* (VI).

1 g Dicarbonsäure wird in 30 ccm 10-proc. Soda gelöst und mit 2 ccm Dimethylsulfat nach Zugabe von etwas Methylalkohol geschüttelt. Nach einigen Stunden ist der Ester krystallisiert ausgefallen. Beim Umkrystallisieren aus Eisessig–Wasser erhält man ihn in wohl ausgebildeten Nadeln vom Schmelzp. 180°.

4,308 mg Subst.: 8,450 mg $CO_2$, 1,995 mg $H_2O$. — 4,435 mg Subst.: 0,249 ccm N (18°, 725 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{10}H_{11}O_5N$ | Ber. | C 53,31 | H 4,93 | N 6,22 |
| | Gef. | „ 53,50 | „ 5,08 | „ 6,28. |

Digitized by Google

*Oxim und Semicarbazon.* Zu einer methylalkoholischen Lösung von 0,5 g des Pyrrols gibt man die schwach sodaalkalische Auflösung von 0,2 g Hydroxylaminchlorhydrat und kocht einige Zeit auf. Nach einigem Stehen scheidet sich das Oxim in kugeligen Krystallaggregaten ab. Aus Methylalkohol umkrystallisiert, zeigt es den Schmelzpunkt von 221°.

4,428 mg Subst: 8,15 mg $CO_2$, 2,03 mg $H_2O$. — 2,397 mg Subst.: 0,245 ccm N (18°, 726 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{10}H_{12}O_5N_2$ | Ber. | C 50,00 | H 5,00 | N 11,67 |
| | Gef. | „ 50,20 | „ 5,13 | „ 11,45. |

Das Semicarbazon, das schöner als das Oxim in Nadeln krystallisiert, wurde auf analoge Weise gewonnen. Schmelzp. 247°.

4,901 mg Subst.: 8,40 mg $CO_2$, 2,23 mg $H_2O$. — 3,122 mg Subst.: 0,564 ccm N (18°, 714 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{11}H_{14}O_5N_4$ | Ber. | C 46,81 | H 4,97 | N 19,85 |
| | Gef. | „ 46,75 | „ 5,09 | „ 19,91. |

*Einwirkung von Sulfurylchlorid auf das 2,4-Dimethyl-3-(β-dicyanvinyl)-5-carbäthoxypyrrol.*

1 g des Pyrrols wird in 20 ccm abs. Äther aufgeschlämmt und mit 2 ccm Sulfurylchlorid versetzt. Nach zwei Tagen wird der Äther, nachdem er mit Wasser durchgewaschen worden ist, der Verdunstung überlassen. Es bleibt ein mit kleinen Krystallen durchsetztes Öl zurück, das mit Wasser eine halbe Stunde verkocht wird, wobei Verfestigung eintritt. Aus Eisessig umkrystallisiert, wird das 2-Carboxy-3-(β-dicyanvinyl)-4-methyl-5-carbäthoxypyrrol in wohl ausgebildeten Nadeln erhalten, die unter 360° nicht schmelzen. Löslich in heißem Eisessig, schwer in Alkohol.

4,491 mg Subst.: 9,390 mg $CO_2$, 1,560 mg $H_2O$. — 2,397 mg Subst.: 0,330 ccm N (18°, 712 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{11}O_3N_3$ | Ber. | C 57,12 | H 4,06 | N 15,39 |
| | Gef. | „ 57,02 | „ 3,89 | „ 15,13. |

*Einwirkung von Sulfurylchlorid auf das 2,4-Dimethyl-3-(β-carboxyvinyl)-5-carbäthoxypyrrol.*

1 g der Acrylsäure wird in 100 ccm abs. Äther aufgeschlämmt und mit 5 ccm Sulfurylchlorid versetzt. Nach 5 Tagen wird weiter behandelt wie im vorher beschriebenen Versuch, wobei nach dem Umkrystallisieren aus Eisessig das



Digitized by Google

2-Carboxy-3-(chlorvinyl)-4-methyl-5-carbäthoxypyrrol (VIII) in prismatischen Krystallen vom Schmelzpunkt 241° resultiert.

4,580, 4,360 mg Subst: 8,600, 8,185 mg $CO_2$, 2,030, 1,910 mg $H_2O$. — 3,401 mg Subst.: 0,176 ccm N (18°, 722 mm). — 6,733 mg Subst: 3,710 mg AgCl.

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{11}H_{12}O_4NCl$ | Ber. | C 51,25 | | H 4,70 | | N 5,54 | Cl 13,77 | |
| | Gef. | „ 51,21, | 51,20 | „ 4,96, | 4,90 | „ 5,77 | „ 13,63. | |

Die Verseifung der α-ständigen Carbäthoxygruppe gelingt mit 10-proc. NaOH beim kurzen Erwärmen im siedenden Wasserbad. Aus Eisessig umkrystallisiert erhält man die α,α'-Dicarbonsäure in sternförmig vereinigten Nadeln ohne Schmelzpunkt.

4,872 mg Subst.: 8,405 mg $CO_2$, 1,680 mg $H_2O$. — 3,489 mg Subst.: 0,195 ccm N (18°, 722 mm). — 3,744 mg Subst.: 2,370 mg AgCl.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_9H_8O_4NCl$ | Ber. | C 47,05 | H 3,51 | N 6,10 | Cl 15,45 |
| | Gef. | „ 47,05 | „ 3,86 | „ 6,23 | „ 15,66. |

*2,4-Dimethyl-3-(β-carbomethoxy-vinyl)-5-carbäthoxypyrrol.*

1 g Acrylsäure wird in 15 ccm 10-proc. Soda gelöst und mit 2 ccm Dimethylsulfat und etwas Methylalkohol einige Stunden bei stets schwach alkalischer Reaktion geschüttelt. Der Ester fällt krystallisiert aus und wird abfiltriert. Gibt das Filtrat beim Ansäuern einer Probe noch eine Ausfällung, so wird nach erneuter Dimethylsulfatzugabe weiter verestert. Der Ester, derbe Nadeln, aus Eisessig-Wasser umkrystallisiert, schmilzt bei 150°.

Dieselbe Substanz war früher schon von Herrn F. Grom[1]) durch Veresterung der Acrylsäure mit Methylalkohol-HCl erhalten worden. Der Mischschmelzpunkt mit dem nach dieser Methode erhaltenen Ester ergab keine Depression.

4,315 mg Subst. (mit $CH_3OH$–HCl dargest.): 9,875 mg $CO_2$, 2,815 mg $H_2O$. — 6,162 mg Subst.: 0,3077 ccm N (15°, 715 mm). — 5,427 mg Subst.: 0,2764 ccm N (17°, 712 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{13}H_{17}O_4N$ | Ber. | C 62,20 | H 6,83 | N 5,57 |
| | Gef. | „ 62,56 | „ 7,20 | „ 5,56, 5,61. |

*Einwirkung von Sulfurylchlorid auf das 2,4-Dimethyl-3-formyl-5-carbäthoxypyrrol.*

Die Reaktion wird mit 2 g Sulfurylchlorid auf 1 g Aldehyd nach der Vorschrift für das 2,4-Dimethyl-3-(β-dicyanvinyl)-5-carbäthoxypyrrol durchgeführt. Aus Eisessig erhält

[1]) Vgl. Dissertation, Technische Hochschule München 1928.

Digitized by Google

man das 2-Carboxy-3-chlor-4-methyl-5-carbäthoxypyrrol (VII) in Nadeln vom Schmelzp. 260°.

4,375 mg Subst.: 7,485 mg $CO_2$, 1,815 mg $H_2O$. — 3,499 mg Subst.: 0,195 ccm N (20°, 712 mm). — 4,600 mg Subst.: 2,890 mg AgCl.

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_9H_{10}O_4NCl$ | Ber. | C 46,64 | H 4,35 | N 6,05 | Cl 15,32 |
| | Gef. | „ 46,60 | „ 4,64 | „ 6,08 | „ 15,28. |

*(2,4-Dimethyl-3-formylpyrryl)-(2'4'-dimethyl-3'-acetylpyrrolenyl)-methen.*

1 g 2,4-Dimethyl-3,5-diformylpyrrol und 0,9 g 2,4-Dimethyl-3-acetylpyrrol werden in möglichst wenig heißem Alkohol gelöst und mit 0,5 ccm 48-proc. Bromwasserstoffsäure versetzt. Alsbald setzt die Krystallisation des Methenbromhydrates ein, die sich im Laufe von zwei Tagen vervollständigt. Aus Eisessig erhält man das Bromhydrat in sechseckigen Platten oder derben Aggregaten. Die freie Base wird mit Chloroform–Soda gewonnen und bei gewöhnlicher Temperatur aus Chloroform–Methylalkohol umkrystallisiert. Prismen vom Schmelzp. 210°.

4,445 mg Subst.: 11,650 mg $CO_2$, 2,720 mg $H_2O$. — 2,880 mg Subst.: 0,277 ccm N (17°, 720 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{16}H_{18}O_2N_2$ | Ber. | C 71,07 | H 6,72 | N 10,37 |
| | Gef. | „ 71,48 | „ 6,85 | „ 10,72. |

*5,5',3,3'-Tetramethyl-4-äthyl-4'-formyl-pyrromethen-bromhydrat.*

0,5 g 2,4-Dimethyl-3,5-diformylpyrrol wurden mit 0,4 g Kryptopyrrol in wenig Alkohol nach Zugabe von 0,25 ccm 48 Proc. HBr auf dem Wasserbad kondensiert. Es setzte alsbald Krystallisation ein; das Produkt wurde aus Eisessig in derben Prismen erhalten.

4,260 mg Subst.: 8,960 mg $CO_2$, 2,460 mg $H_2O$. — 3,183 mg Subst.: 0,244 ccm N (17°, 712 mm). — 6,180 mg Subst.: 3,310 mg AgBr.

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| $C_{16}H_{21}N_2OBr$ | Ber. | C 56,96 | H 6,28 | N 8,31 | Br 23,70 |
| | Gef. | „ 57,36 | „ 6,46 | „ 8,45 | „ 22,79. |

*Überführung von 2,4-Dimethyl-5-carbäthoxy-3-thioformylpyrrol in 4-Methyl-3-formyl-2-carbäthoxy-5-carbonsäurepyrrol*[1]).

Zur Darstellung des Thioaldehyds in größerem Maßstab empfiehlt sich folgendes Verfahren: 10 g 2,4-Dimethyl-3-formyl-5-carbäthoxypyrrol

[1]) Versuche des Herrn Lechner.

Digitized by Google

werden in 180 ccm absolutem Alkohol gelöst und mit 20 ccm absolutem alkoholischem Chlorwasserstoff (36 Proc.) versetzt, dann 6 Stunden Schwefelwasserstoff eingeleitet und über Nacht stehen gelassen. Aus Alkohol umkrystallisiert. Schmelzp. 248°. Ausbeute: 6,5 g. Auch in Eisessiglösung läßt sich der Thioaldehyd gewinnen. Der Thioaldehyd wird sehr leicht bei der Behandlung mit Alkali zum Formylpyrrol verseift. Mit Malonsäure läßt sich der Thioaldehyd in alkoholischer Lösung mit Hilfe von Anilin nicht kondensieren, dagegen ergibt die Reduktion nach Wolff-Kishner in guter Ausbeute 2,3,4-Trimethylpyrrol, das durch Schmelzpunkt (37°) und Pikrat identifiziert wurde.

*Reaktion des Thioaldehyds mit Sulfurylchlorid.*

2 g Thioaldehyd wurden in 10 ccm absolutem Äther aufgeschlämmt und langsam mit 4,8 g Sulfurylchlorid ($3^1/_2$ Mol) versetzt; es entsteht eine klare Lösung, die über Nacht stehen gelassen wurde. Nach dem Abdampfen des Äthers hinterbleibt eine gelbe, harzähnliche Masse von abscheulichem Geruch. Versuche, diese Masse aus Petroläther, Ligroin, Benzol, Äther, Chloroform zu krystallisieren, mißlangen.

Mit Pyridin erfolgte heftige Reaktion unter Bildung einer schwarzen Schmiere. Das chlorierte Produkt wurde mit 12 ccm Wasser verkocht und filtriert. Im Filtrat krystallisieren beim Erkalten gelblichweiße Krystalle aus; auf dem Filter bleibt eine dunkle Masse zurück, die so lange mit Wasser ausgekocht wurde, bis aus dem Filtrat nichts mehr auskrystallisiert. Der zuletzt auf dem Filter bleibende schwarze Rückstand gab die Beilstein- und die Schwefelprobe; er wurde mit Schwefelkohlenstoff extrahiert. Nach Verdunsten des Lösungsmittels blieb elementarer Schwefel zurück. Der Schwefel scheint erst bei dem Verkochungsprozeß mit Wasser abgespalten zu werden. In dem harzähnlichen Zwischenprodukt ist er wahrscheinlich noch enthalten. Die aus den Filtraten des Auskochungsprozesses erhaltenen Krystalle ergaben aus Wasser umkrystallisiert nadelförmige Krystalle, die bei 157° schmolzen. Ausbeute: 0,6 g. Beilsteinprobe und Schwefelprobe negativ. Löslich in Soda und Natronlauge. Zur Analyse wurde mehrmals aus Wasser umkrystallisiert und mit Tierkohle entfärbt. Schmelzp. 169°.

3,614 mg Subst.: 7,190 mg $CO_2$, 1,655 mg $H_2O$. — 2,910 mg Subst.: 0,176 ccm N (16°, 709 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{10}H_{11}O_5N$ | Ber. | C 53,3 | H 4,89 | N 6,23 |
| | Gef. | „ 54,26 | „ 5,20 | „ 6,66. |

Wie die Analyse zeigt, ist der Körper noch nicht völlig rein. Daß aber tatsächlich der Carbäthoxy-carbonsäurealdehyd vorliegt, ergab die Analyse der Schiffschen Base, die durch Kondensation mit Anilin in alkoholischer Lösung erhalten wurde. Schmelzp. 225°.

Digitized by Google

4,316 mg Subst.: 10,10 mg $CO_2$, 2,12 mg $H_2O$. — 3,148 mg Subst.: 0,268 ccm N (17°, 717 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{16}H_{16}O_4N_2$ | Ber. | C 64,00 | H 5,33 | N 9,33 |
| | Gef. | „ 63,83 | „ 5,50 | „ 9,45. |

Weiter wurde noch ein Phenylhydrazon dargestellt.

0,1 g Substanz wurden mit Phenylhydrazin in 50-proc. Eisessig versetzt, eine halbe Stunde im Wasserbad erhitzt, mit Wasser verdünnt und nach Erkalten abgesaugt. Gelber Körper mit Schmelzp. 235°.

4,842 mg Subst.: 10,81 mg $CO_2$, 2,38 mg $H_2O$. — 3,315 mg Subst.: 0,394 ccm N (17°, 715 mm).

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| $C_{16}H_{17}O_4N_3$ | Ber. | C 60,9 | H 5,4 | N 13,33 |
| | Gef. | „ 60,87 | „ 5,5 | „ 13,35. |

# Über die sogenannten Campher-cyanhydrine. (Über Campher und Terpene. VI.);

*von J. Houben* und *E. Pfankuch.*

[Aus dem Chemischen Laboratorium der Biologischen Reichsanstalt in Berlin-Dahlem.]

(Eingelaufen am 18. Oktober 1930.)

In der V. Mitteilung[1]) dieser Reihe zeigten wir, daß Campherimin leicht Blausäure anlagert und eine Verbindung bildet, die nach ihrer Entstehungsweise, Zusammensetzung und ihrem glatten Zerfall — bei längerer Behandlung mit Salzsäure — in Campher, Ammoniak und Blausäure als das dem Campher-cyanhydrin entsprechende Aminonitril, das 2-Amino-camphan-2-carbonsäure-nitril, erscheinen muß.

Mit salpetriger Säure entsteht aus diesem Aminonitril ein Oxynitril, freilich nur zu 27 Proc. der Theorie, in der Hauptsache aber ein blaugrünes Öl, so daß der normale

[1]) B. **60**, 586 (1927). — Frühere Mitteilungen: J. Houben u. E. Willfroth, B. **46**, 2283 u. 2530 (1913); J. Houben u. E. Pfankuch, B. **59**, 956 u. 2285 (1926).

Digitized by Google

Verlauf der Umsetzung dadurch in Frage gestellt und die Konstitution eines Campher-cyanhydrins, die wir dem Oxynitril gaben, um so zweifelhafter wurde, als es unähnlich fast allen anderen Cyanhydrinen[1]) und auch seinem Mutterstoff so beständig ist, daß es sich auf keine Weise in Campher und Blausäure zerlegen ließ.

Es hatte aber Passerini[2]) aus Pernitroso-campher durch Kochen mit Cyankalilösung, Ansäuern und Erwärmen eine mit der unserigen isomere Verbindung hergestellt, die gleich der unserigen den für Cyanhydrine charakteristischen Zerfall vermissen ließ, für die er aber außer der Darstellungsmethode auch den Beweis der Konstitution eines Campher-cyanhydrins, wie er in einer zweiten Mitteilung betont[3]), ausdrücklich in Anspruch nimmt. Und wenn seine Angaben richtig waren, war dieser Beweis auch tatsächlich erbracht, somit die Nichtabspaltung von Blausäure auch bei unserem Oxynitril kein gegen seine Cyanhydrin-Natur entscheidender Befund. Dadurch wurden unsere Bedenken zerstreut und wir zugleich zu verfrühter Bekanntgabe nicht abgeschlossener Versuche gezwungen, weil wir unsere Berechtigung zur Bearbeitung des Gebiets nicht an Passerini verlieren wollten.

Da wir uns einen Zweifel an der Richtigkeit der Angaben des italienischen Autors verbieten zu müssen glaubten, konnten wir die beiden Verbindungen, die Passerinische und die unserige, zumal nach den optischen Befunden nur als zwei stereomere Cyanhydrine auffassen und unterschieden sie als exo- und endo-Campher-cyanhydrin. Doch war die Nachprüfung der Konstitution der beiden Verbindungen von vornherein Gegenstand unserer eingehendsten Versuche noch vor dem Erscheinen einer Mitteilung von Lapworth, Manske und Robinson[4]), die das Dasein sowohl des Menthon-cyanhydrins wie der Campher-cyanhydrine mit Recht bestritten.

---

[1]) Vgl. A. J. Ultée, Rec. trav. **28**, 1, 248 (1909); C. **1909**, I, 1538; II, 970, 971.

[2]) Gaz. **55**, 559 (1925); C. **1926**, I. 644. [3]) B. **60**, 1201 (1927).

[4]) Journ. Chem. Soc. **1927**, 2052; C. **1928**, I, 51.

Digitized by Google

Unsere weiteren Untersuchungen ergaben nun, daß wesentliche, auch analytische Angaben des italienischen Forschers *irrtümlich* sind, *im besonderen auch die für unsere Auffassung entscheidende von der „Verseifung" des Passerinischen Produkts zu einem „Oxy-amid"*. Wir konnten eine solche Verseifung weder nach der veröffentlichten Vorschrift noch auch an der Hand uns später brieflich von Passerini erbetener Angaben durchführen, erhielten vielmehr stets statt eines Oxy-amids ein gechlortes Amid. Seine Bildung scheint dieselbe Pinakolinumlagerung *ohne Ringisomerisation* vorauszusetzen, die Nametkin[1]) bei der Darstellung des Methyl- und Phenyl-camphers beobachtet hat. Darüber hinaus scheint aber diese Umlagerung noch die von Meerwein[2]) beobachteten Racemisierungsvorgänge beim Isobornylchlorid erklären zu können unter Ausschaltung der Meerweinschen 2—6-Umlagerung.

In der vorliegenden Arbeit wird nachgewiesen, daß die Passerinische Verbindung eine Doppelbindung enthält und bei der katalytischen Hydrierung quantitativ in ein Dihydrocamphen-1-carbonsäure-amid übergeht, wie es Houben und Willfroth[3]) durch Hydrierung von Camphen-1-carbonsäureamid aus 2-Chlor-camphan-2-carbonsäure-amid (Chlorhydropinen-carbonsäure-amid) erhalten haben, kurz, daß es nichts anderes ist als das von diesen Autoren vom Bornylchlorid aus aufgebaute Camphen-1-carbonsäure-amid. Je nachdem, ob man bei der Darstellung des „Campher-cyanhydrins" nach Passerini von d-Campher, l-Campher oder künstlichem d,l-Campher ausgeht, erhält man dies Amid in d-, in l- oder in d,l-Form, und, wie es scheint, optisch rein als d-Form, wenn Pernitroso-campher aus reinem d-Campher mit wasserfreier Blausäure in Gegenwart von Triäthylamin umgesetzt und das Anlagerungsprodukt der Stickoxydul-Abspaltung überlassen wird.[4])

[1]) S. Nametkin u. Brüssoff, A. **459**, 144 (1927); Nametkin, Kitschkin u. Kurssanoff, J. pr. (2) **124**, 144 (1930).

[2]) H. Meerwein u. R. Wortmann, A. **435**, 190 (1924).

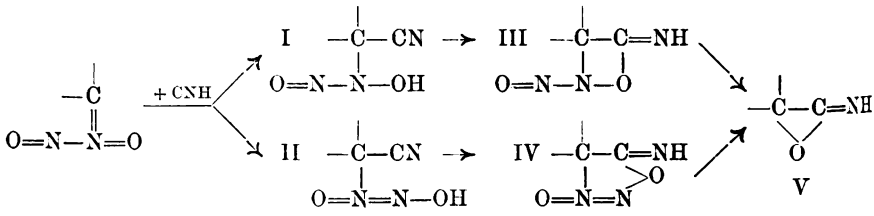
[3]) B. **46**, 2533 (1913).

[4]) Ein früher von uns angestellter erster Versuch dieser Art — vgl. B. **60**, 589 (1927) — war *nicht* gelungen.

Digitized by Google

Dieser experimentell heute völlig gesicherte Befund bedarf nach zwei Richtungen einer Erklärung, 1. wie sich der Übergang eines anscheinend nicht ionisierbaren Camphanderivats in ein Camphen-derivat zu vollziehen vermag, und 2. auf welche Weise bei Abwesenheit von Wasser aus einer Nitrilgruppe eine $-CO.NH_2$-Gruppe entsteht.

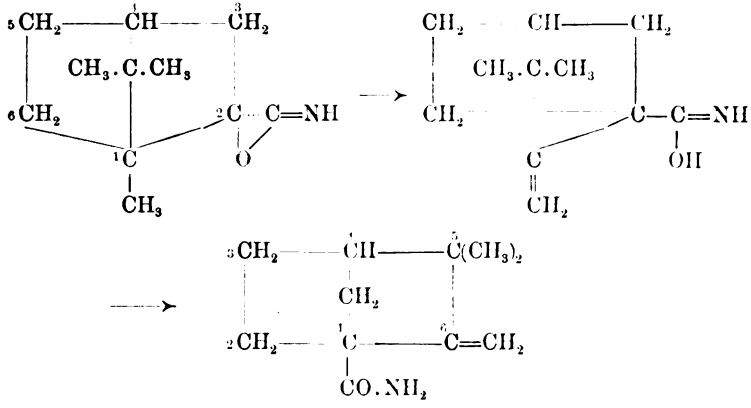
Wir erklären uns dies wie folgt: Das die Pernitroso-Kette tragende C-Atom 2 des Pernitroso-camphers (Angelischer Auffassung) bindet sich mit einer der beiden nicht im Ring gebundenen Valenzen an den Cyan-Rest der Blausäure, deren H-Atom sich (nach I oder II) an das O-Atom einer der beiden NO-Gruppen kettet:




Im Falle der durch II bezeichneten Richtung geschieht dies unter Anlagerung an die Endpunkte eines konjugierten Systems. Die entstehende, in alkalischer Lösung sogar beim Kochen beständige Säure ist in freiem Zustande wenig haltbar. Ihr unter Stickoxydul-Entwicklung erfolgender Zerfall wird aber nach unserer Ansicht erst dadurch eingeleitet, *daß sich das Hydroxyl an die Cyangruppe anlagert* und ein unbeständiger 4- bzw. 5 gliedriger heterocyclischer Ring (III bzw. IV) entsteht, der beim Abstoß des Stickoxyduls einen Imido-$\alpha$-lacton- oder, wie wir ihn nennen, $\alpha$-Lactimon-Ring bildet (V).

Wir nehmen nun an, daß die Befähigung der ionisierbaren Isobornyl-Verbindungen zum Wechsel des Ringsystems im Sinne von Isobornylchlorid $\rightleftarrows$ Camphen-hydrochlorid nicht nur den „äußeren" Estern von der Art des Isobornylchlorids, sondern auch den „inneren" Estern lacton- oder lactimon-artiger Beschaffenheit zukommt:

Digitized by Google



IV Camphen-1-carbonsäureamid

Anders lassen sich unsere Befunde nicht erklären, und es ist für den vorliegenden Fall auch die Annahme Lapworths, betreffend den Eintritt einer Umlagerung — als welche hier nur eine solche in den Camphen-Ring in Betracht kommt — *ohne diese Voraussetzung nicht zulässig.*

Mit dieser unserer Auffassung erklärt sich zugleich die bei völliger Abwesenheit von Wasser verlaufende Hydrolyse der Nitrilgruppe, die, wie wir von dem uns sehr gut bekannten Camphen-1-carbonsäure-nitril her wissen, sonst nur durch mehrstündiges Kochen mit starker Kalilauge zu erreichen ist: Eines der beiden für die Hydrolyse benötigten H-Atome entstammt der Blausäure, das zweite dem 1-ständigen Methyl des Pernitroso-camphers, während das O-Atom einer der beiden NO-Gruppen entnommen wird. Beide Vorgänge, die Bildung des Camphenrings und der Übergang der Nitril- in die $CO.NH_2$-Gruppe erklären und ergänzen sich gegenseitig.

Die Konstitution des Passerinischen „Camphercyanhydrins" haben wir außer durch die bereits erwähnten Versuche noch auf andere Weise völlig sicherstellen können. Wir konnten nicht nur die verschiedenen optischen Formen der Substanz, also des Camphen-1-carbonsäure-amids, herstellen, sondern die Camphen-1-carbonsäure, gewonnen aus dem Passerinischen „Cyanhydrin" in der rechtsdrehenden

Digitized by Google

Form, mit aus l-Bornylchlorid aufgebauter l-Säure in charakteristischer Weise zum Racemat vereinigen. Weiter oxydierten wir mit Ozon die Camphen-1-carbonsäuren zu Camphenon-säuren und spalteten diese zu Camphen-campher-säure auf, die wieder rückwärts in Camphenon-säure übergeführt wurde. Die semicyclische Doppelbindung wiesen wir mit Mercuriacetat nach und den ungesättigten Charakter durch die bereits oben erwähnte katalytische Hydrierung.

Als besondere Tücke des Objekts zeigte sich bei der Passerinischen Verbindung eine so leicht verlaufende Wasserabspaltung wie sie sonst bei Säure-amiden im allgemeinen nicht beobachtet wird. Das hierbei entstehende *wirklich* Nitrilcharakter aufweisende Produkt, das Camphen-1-carbonsäure-nitril, bildet sich aber nur durch Dehydratisierung der $-CO.NH_2$-Gruppe.

Schließlich haben wir die Camphen-1-carbonsäure, aus „Cyanhydrin" durch Verseifung gewonnnen, über das Chlorid und Amid auch wieder in den Ausgangsstoff zurückverwandeln können.

Vergleichende optische Untersuchungen, die wir mit chlorwasserstoffgesättigten alkoholischen Lösungen sowohl von *d*- wie von *l*-Camphen-1-carbonsäure vornahmen, ergaben die bemerkenswerte Tatsache, daß sich die Drehungswerte beider Verbindungen in wenigen Stunden über den Nullpunkt hinaus in den gegenteiligen Bereich verschoben, derart, daß die ursprünglich rechtsdrehende Form linksdrehend wurde, die linksdrehende rechtsdrehend. Diese auffallende Umkehrung der Drehung, der scheinbar keine chemische Änderung entspricht, ist zu erklären durch die Bildung eines Camphen*chlorhydrat*-carbonsäure-amids, das beim Zusammenbringen mit Wasser sofort wieder dissoziiert und im umgekehrten Sinne dreht wie der Ausgangsstoff. Eine experimentelle Stütze dieser Auffassung bildet die unten beschriebene Darstellung eines Produkts, das als Chlorhydrat dieses Camphenchlorhydrat-carbonsäure-amids angesehen werden darf. Fällt man die vorhin erwähnten Lösungen nach der Drehungsänderung mit Eiswasser aus und filtriert den Niederschlag ab, so zeigt er sich nach

Digitized by Google

dem Auswaschen völlig chlorfrei und nach dem Trocknen wieder die ursprüngliche Drehung bzw. eine Drehung im ursprünglichen Sinne.

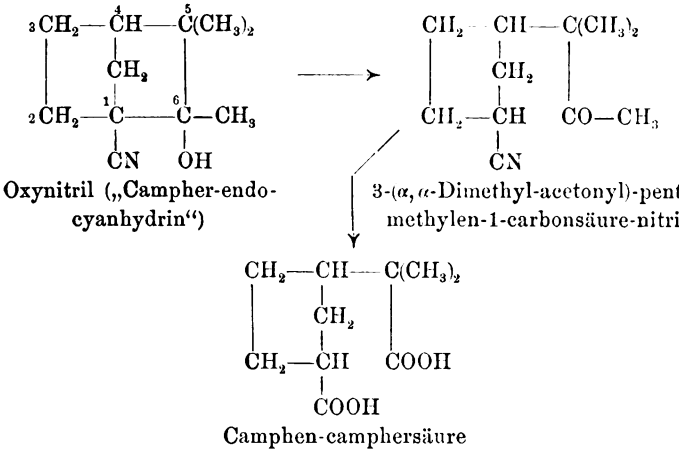
Mit der Entlarvung des Passerinischen „Cyanhydrins" als eines Camphencarbonsäure-amids gewannen die eingangs berührten Bedenken auch gegen das von *uns* dargestellte *Isomere* ihr ursprüngliches Gewicht zurück. Freilich zeigte auch die Nachprüfung, daß wir es hier unstreitig nicht mit einem Amid, sondern zweifellos mit einem Oxynitril zu tun hatten. Auffallend war aber zunächst die geringe Ausbeute, und wir untersuchten deshalb vorab die bei der Umsetzung des 2-Amino-camphan-2-carbonsäure-nitrils mit salpetriger Säure entstehenden Nebenprodukte, das blaugrüne, der Menge nach als Hauptprodukt anzusehende Öl, das sich als ein Gemenge von viel d-Camphen-1-carbonsäure-nitril mit wenig eines Nitronitrils(?) erwies. Die Verseifung des Hauptanteils mit Alkali zur zugehörigen d-Camphen-1-carbonsäure und daneben zu deren Amid ließ an der Konstitution keinen Zweifel. Dasselbe ungesättigte Nitril erhielten wir aus dem Oxynitril mit kochendem Essigsäureanhydrid, während sich der direkte Nachweis der Cyangruppe des Oxynitrils weder durch Verseifung mit wäßriger Salzsäure, noch auf dem Umwege über den Imino-äther erbringen ließ.

Als wir nun die Verseifung unseres Oxynitrils mit wäßrig-alkoholischem Kali versuchten, trat außer einer Verseifung der Cyan- zur Carboxyl-gruppe eine durchgreifende Veränderung ein. Die neue Säure war vollkommen gesättigt, von ganz anderen Eigenschaften als die erwartete und enthielt neben dem Carboxyl, wie sich mit Semicarbazid nachweisen ließ, eine *Ketongruppe*. Sie mußte eine mit der Ketongruppe unmittelbar verbundene Methyl-gruppe enthalten. Denn sie entwickelte mit Natriumhypobromit reichlich Bromoform und ging dabei in eine Dicarbon-säure über, die wir als *Camphen-camphersäure* erkannten. *Das bicyclische System war mithin zu einem monocyclischen aufgespalten worden.* Dann mußte unsere Methylketonsäure eine 3-($\alpha,\alpha$-Dimethyl-acetonyl)-pentamethylen-carbonsäure und die *Spaltung* ohne Austritt oder Mitwirkung von Wasser vor sich gegangen

Digitized by Google

sein, also wohl auch mit wasserfreier Natrium-methylatlösung sich bewirken und dabei die Verseifung der Cyangruppe sich vermeiden lassen. Das Experiment bestätigte diese Überlegung: Wir erhielten ein Methylketon-säure-*nitril*, das durch das Semicarbazon gekennzeichnet und mit Alkali nunmehr quantitativ in die zugehörige Carbonsäure übergeführt werden konnte, das heißt, unser Oxynitril ließ sich unter Ringsprengung in ein isomeres Nitril verwandeln. Da dieser Vorgang sich unter Bedingungen vollzieht, die einen Übergang des Campher- in das Camphenskelett nicht erlauben, mußte dieser Übergang sich schon vorher vollzogen, mithin entweder ein Camphen-hydrat-carbonsäure-nitril oder dessen Stereomeres, ein Methyl-camphenilol-carbonsäure-nitril vorgelegen haben. Letzteres steht zum Camphenhydrat-derivat im Verhältnis des Borneols zum Isoborneol, war also, da sich die Umlagerung des Isoborneols immer zum Camphenhydrat hin vollzieht, nicht wahrscheinlich und stimmte auch bezüglich des Sinns der optischen Drehung mit unserem Oxynitril nicht überein. War letzteres aber ein Camphenhydrat-1-carbonsäure-nitril so hätte man erwarten können, auch die Camphenhydrat-1-carbonsäure selbst, ihre Ester und ihr Amid, zu monocyclischen Gebilden aufspalten zu können. Es gelang uns nun, die Camphenhydrat-1-carbonsäure nebst ihrem Methylester und auch die Camphenhydrat-2-carbonsäure und ihren Ester nach dem im experimentellen Teil mitgeteilten Verfahren aufzubauen. Die Untersuchung zeigte, daß die Camphenhydrat-1-carbonsäure sich ebenso wenig wie die Camphenhydrat-2-carbonsäure und deren Ester aufspalten läßt, *daß sich aber der Camphenhydrat-1-carbonsäure-methylester ebenso leicht in eine monocyclische Verbindung verwandeln läßt wie unser Oxynitril und dabei in den Ester unserer Methylketonsäure übergeht.* Die Aufspaltung ist also einerseits an die Camphenhydrat-1-carbonsäure-Reihe, anderseits aber daran gebunden, daß ein freies, durch Alkali neutralisierbares Carboxyl vermieden wird. Die Konstitution des Oxynitrils und der Verlauf der Spaltung schien damit klargelegt:

Digitized by Google




Wenn wir daran festhalten, daß Isoborneol nicht als solches, sondern nur in Form eines jonisierbaren — sei es nun „äußeren" oder „inneren" (laktonartigen) — Esters in den Camphentyp umgelagert werden kann, kann in unserem Oxynitril ein Camphercyanhydrin nicht vorliegen. Im gegenteiligen Falle aber stände dieser Auffassung auch nach unseren neusten Befunden nichts entgegen als die Nichtabspaltbarkeit der Blausäure, der wir jedoch jetzt mit Lapworth[1]) eine entscheidende Bedeutung zuerkennen müssen.

Da wir durch die oben berührten Versuche gleichzeitig das Camphenhydrat-2-carbonsäure-nitril ausgeschaltet haben, wäre unsere Beweisführung vollständig gewesen, wenn sie nicht eine Schwäche gezeigt hätte; das ist die viel zu geringe Mineralsäure-Empfindlichkeit, die wir bei unserem Oxynitril feststellten und die sich mit der entsprechenden Empfindlichkeit der Camphenhydrat-Abkömmlinge schwer in Einklang bringen läßt. Die Annahme eines isomeren, vermutlich erheblich säurebeständigeren Methylcamphenilol-1-carbonsäure-nitrils kommt aber aus oben bereits angeführten Gründen nicht in Betracht.

---

[1]) Vgl. die neueste Arbeit von Lapworth und Manske, Journ. Chem. Soc. **129**, 1976 (1930).

Digitized by Google

Das Einfachste und Entscheidende wäre gewesen, wenn wir das Camphenhydrat-1-carbonsäure-nitril in derselben durchsichtigen Weise hätten aufbauen können, wie wir dies mit der betreffenden Säure und auch mit der Camphenhydrat-2-carbonsäure getan haben. Aber leider versagte gerade hier unsere Aufbaumethode: Wir konnten zwar Bromwasserstoff an die Doppelbindung des Camphen-1-carbonsäurenitrils anlagern. Beim Versuch, das Bromatom durch Hydroxyl zu ersetzen, spaltete sich aber der angelagerte Bromwasserstoff gänzlich wieder ab und es entstand das Ausgangsmaterial.

Wir werden diese Versuche, auch die zur Darstellung des Methyl-camphenilol-carbonsäure-nitrils, fortsetzen, sind aber bezüglich des Campher-cyanhydrins jetzt zu der Überzeugung gelangt, daß es sich keinesfalls in haltbarer Form gewinnen lassen wird.

In einer der folgenden Arbeiten werden wir zeigen, daß auch das von Passerini[1]) beschriebene Cyanhydrin des Fenchons und das von ihm[2]) und von uns[3]) beschriebene des Menthons bis jetzt nicht existieren. Wir haben unsere Studien noch auf eine ganze Reihe ähnlicher Terpenketone ausgedehnt, so den Epi-campher, den $\beta$-Bromcampher, den Apo-campher, das Camphenilon, das l-iso-Fenchon und noch mehrere andere und hoffen darüber bald berichten zu können. Auch die von uns aufgefundene, eigentümliche Ringspaltung wird weiter untersucht.

## Beschreibung der Versuche.

### A. Das „Camphercyanhydrin" von Passerini („Campher-exo-cyanhydrin").

#### I. *Salze und Ester der aus Pernitrosocampher mit Cyankalium entstehenden Säure.*

1. *Verhalten des Kaliumsalzes beim Kochen mit Kalilauge.* Pernitrosocampher wurde in alkoholischer Lösung mit wäßriger Cyankalilösung gekocht, mit Mineralsäure gefällt und 15 g der gefällten Säure mit 60 g Kali und 100 ccm Wasser 5 Stunden lang gekocht. Es war dabei keine Ammoniakentwicklung wahrzunehmen und das „Nitraminonitril" konnte nach dieser Zeit durch Ansäuern unverändert wieder-

[1]) G. **55**, 562 (1925). [2]) B. **60**, 1201 (1927).
[3]) B. **60**, 586 (1927).

Digitized by Google

gewonnen werden. Der Pernitrosocampher war aus d-Campher nach Tiemanns Angaben[1]) hergestellt.

2. *Das Silbersalz.* Etwa 2 g frisch gefällten „Nitraminonitrils" wurden in etwa 80 ccm Alkohol gelöst, sodann annähernd, aber nicht vollständig, mit Kalilauge oder Ammoniak neutralisiert und das Silbersalz mit einem Überschuß wäßriger Silbernitratlösung gefällt. Das sehr feinkrystallinische Salz ließ sich gut absaugen. Mit Alkohol, dann mit Äther gewaschen und im Vakuum getrocknet, wog es etwa 1,5 g. Sein Silbergehalt wurde durch Titration mit $^n/_{10}$-Ammoniumrhodanid bestimmt.

0,4416, 0,6190, 0,4038 g Subst.: 12,8, 18,0, 12,0 ccm Rhodanidlösung.

$C_{11}H_{16}O_2N_3Ag$ (330,1) Ber. Ag 32,68[2]) Gef. Ag 31,27, 31,37, 32,00.

Die gefundenen Silbergehalte stimmen besser auf eine um $H_2O$ reichere Verbindung: $C_{11}H_{18}O_3N_3Ag$ (348,1) Ber. Ag 30,99.

Es wurde deshalb aus dem Silbersalz der Methylester hergestellt, dessen Stickstoffgehalt indessen keine Unterlage für die Annahme bot, es liege etwa eine $-CO.NH_2$-Verbindung statt eines Nitrils vor.

3. *Der Methylester.* 4,5 g des Silbersalzes wurden mit 3 ccm Methyljodid und 30 ccm Äther unter häufigem Schütteln 2 Tage stehen gelassen. Das entstandene Jodsilber wurde abfiltriert, der Äther verdunstet und der krystallinische Rückstand aus Benzin krystallisiert. Er schmolz dann bei 102°. Der Methylester ist mäßig löslich in Petroläther und in Benzin, leicht löslich in den anderen üblichen organischen Lösungsmitteln, sehr schwer in Wasser. Ausbeute an Rohprodukt 2 g.

0,1503 g Subst.: 23,8 ccm N (22°, 753 mm 33-proc. KOH).

$C_{12}H_{21}O_3N$ (255,2) Ber. N 17,72 Gef. N 17,84.
$C_{12}H_{23}O_4N_3$ (273,2) „ „ 16,47.

## II. „*Cyanhydrine*" *optisch verschiedener Formen aus Pernitrosocampher.*

1. *Darstellung einer rac., einer rechts- und einer linksdrehenden Form.* Je nachdem, ob man die Passerinische Vorschrift zur Darstellung des „Camphercyanhydrins" mit Pernitrosocampher aus rechtsdrehendem, linksdrehendem

[1]) B. 28, 1080 (1895); Mahla u. Tiemann, B. 29, 2807 (1896); 33, 1929 (1900).

[2]) Passerini berechnet irrtümlich 33,75 Proc.



Digitized by Google

oder künstlichem Campher zur Ausführung bringt, ist das Produkt, wie wir fanden, rechtsdrehend, linksdrehend oder inaktiv.

So erhielten wir aus gewöhnlichem Japancampher ein Produkt der Drehung $[\alpha]_D = + 74{,}2^0$ (in Eisessig bei 18°), aus einem linksdrehenden, zu einem Teil racemisierten Campher der Drehung $[\alpha]_D = - 29{,}5^0$, ein Präparat von $[\alpha]_D = - 47{,}8^0$ und aus einem künstlichen Campher der Rheinischen Campherfabrik eine inaktive Substanz. Unterschiede in der Löslichkeit und im Schmelzpunkt fanden sich bei allen drei Produkten nicht. Sie schmolzen in der Capillare wie das von Houben und Willfroth[1]) aus Bornylchlorid dargestellte Camphen-1-carbonsäurecamid bei 209° bzw. 209—210°, also bei derselben Temperatur, wie sie von Passerini[2]) — mit 209—210° — für sein „Camphercyanhydrin" angegeben wird. Ebenso schmolz das Gemisch eines aus Pernitrosocampher bereiteten Präparats mit einem aus Bornylchlorid hergestellten ohne jede Depressionserscheinung.

Der früher[3]) von uns angegebene Wert $[\alpha]_D^{19} = + 31^0$, $+ 32^0$ rührt davon her, daß uns damals ein aus einem Gemisch künstlichen und natürlichen Camphers hergestelltes Campheroxim geliefert worden war, während das zur Konstitutionsbestimmung benutzte Präparat aus Oxim künstlichen, also racemischen Camphers bereitet war.

2. *Darstellung der d-Form.* Der Versuch, Blausäure an Pernitrosocampher anzulagern, war früher erfolglos verlaufen.[4]) Durch Verwendung eines Katalysators, des Triäthylamins, kamen wir bei einem neuen Versuch zum Ziel.

7 g Pernitrosocampher, aus reinem Japan-d-Campher bereitet, wurde in 30 ccm Äther gelöst, mit 7 ccm wasserfreier Blausäure und etwa 4 ccm Triäthylamin versetzt. Am nächsten Tage fand sich eine krystallinische Fällung in einer Menge von 3,8 g, und das Filtrat hiervon schied in weiteren 24 Stunden noch 2,1 g ab. Die erste Fällung schmolz ohne weitere Reinigung, nur etwas mit Äther gewaschen, bei 209—210°, die zweite Fällung erst nach der Krystallisation aus Alkohol (dünne Blättchen) ebenso. Der Mischschmelzpunkt eines Gemisches mit einem der vorhin erwähnten „Campherc yanhydrine" zeigte keine Depression.

Bei einem zweiten Versuch gleicher Art, der mit 5 g Pernitrosocampher, 10 ccm Äther, 5 ccm Blausäure und 1 ccm Triäthylamin

[1]) B. 46, 2533 (1913).
[2]) G. 55, 564 (1925).
[3]) B. 60, 597 (1927).
[4]) B. 60, 589 (1927).

Digitized by Google

unternommen wurde, wurde die Stickoxydulentwicklung verfolgt; in 5 Stunden wurden gegen 300 ccm des Gases aufgefangen.

0,7 g mit Eisessig zu 20 ccm gelöst, 2 dm-Rohr, 18°, $\alpha_D = +5{,}5°$; $[\alpha]_D = +78{,}5°$.

Dieses Präparat war also noch stärker rechtsdrehend als das wie oben durch Erwärmen von Pernitrosocampher mit wäßrig alkoholischem Cyankalium dargestellte, vielleicht infolge der Vermeidung jeder Erwärmung. Wir glauben es für fast optisch rein halten zu dürfen. Die Ausbeute aus 5 g Pernitrosocampher war 5,9 g, ber. 6,39 g, mithin mehr als 92 Proc. der Theorie.

### III. *Verseifung des „Cyanhydrins".*

1. Die Angaben Passerinis über die Verseifung des „Campher-cyanhydrins" mit Salzsäure zu einem Oxyamid ließen sich auf keine Weise bestätigen. Statt des Oxyamids erhielten wir stets ein Chlorcamphancarbonsäureamid. Da seine Konstitution in einer folgenden Arbeit eingehend besprochen werden muß, unterlassen wir hier weitere Angaben auch unserer experimentellen Befunde, die dort beschrieben sind. Es sei hier nur soviel bemerkt, daß auch die indirekte Verseifung der Nitrilgruppe über den Iminoäther versagte. Als 3 g des „Cyanhydrins" mit 15 ccm Äther und 2 Mol. Alkohol versetzt und mit Chlorwasserstoff gesättigt wurden, lösten sie sich zum Unterschiede von dem Verhalten des „endo-Cyanhydrins", des d-Camphen-1-carbonsäurenitrils und des 2-Camphan-carbonsäurenitrils (Hydropinencarbonsäure-nitrils) nur teilweise auf. Nach einer Woche war Imino-ätherbildung noch nicht eingetreten. Vielmehr wurde der Ausgangsstoff unverändert wiedergewonnen.

2. *Verseifung mittels Alkalis zu Camphen-1-carbonsäure.* 20 g aus racemischem Campher nach Passerini bereiteten „Cyanhydrins" wurden mit 60 g Kaliumhydroxyd und 150 ccm Methanol 20 Stunden unter Rückfluß gekocht, mit Wasser verdünnt, fast neutralisiert und mit Eis gekühlt. Es fielen 4 g unverseiftes Produkt („Cyanhydrin") aus und wurden abfiltriert. Aus dem Filtrat wurden mit Mineralsäure 14 g einer Säure gefällt, die nach Schmelz- und Mischschmelzpunkt mit Camphen-1-carbonsäure aus Hydropinencarbonsäure identisch war (109—110°). Schon das Rohprodukt war sehr rein. Die Löslichkeit in Petroläther zeigte sich verhältnismäßig gering. Nach Abzug des



Digitized by Google

unverseift gebliebenen Anteils berechnet sich die Ausbeute an d,l-Camphen-1-carbonsäure auf 90 Proc. der Theorie.

Behandelt man ein aus reinem d-Campher gewonnenes „Cyanhydrin" auf dieselbe Weise, so erhält man die d-Säure, die ihrer großen Löslichkeit in Petroläther wegen nur schwer umkrystallisiert werden kann. Der höchste, so zu erzielende Schmelzpunkt war 83 bis 84°. Die Säure ist auch in den anderen, gebräuchlichen organischen Lösungsmitteln sehr leicht löslich. Ausbeute wie oben.

0,1450 g Subst.: 0,3896 g $CO_2$, 0,1180 g $H_2O$. — 0,1555 g Subst.: 0,4159 g $CO_2$, 0,1262 g $H_2O$.

| | | | |
|---|---|---|---|
| $C_{11}H_{16}O_2$ (180) | Ber. C 73,3 | H 8,95 |
| | Gef. „ 73,2, 73,1 | „ 9,1, 9,1. |

Die Molekulargewichtsbestimmung mit Campher nach Rast ergab einen Wert, der nahezu einer Doppelmolekel entspricht.

0,0905 g Subst.: 0,7184 g Campher, $\Delta = 13{,}2°$.

Mol.-Gew. Ber. 180 Gef. 380.

Anscheinend handelt es sich um Assoziation, nicht um Dimerisation. Denn die Säure läßt sich, wie unten gezeigt wird, glatt hydrieren und nimmt dabei 2 H-Atome auf. Sie ist stark rechtsdrehend.

1,5 g mit Alkohol zu 20 ccm Lösung gelöst, 2 dm-Rohr. $\alpha_D = + 14{,}3°$; $(\alpha)_D^{19} = + 95{,}5°$.

### IV. *Chemische Konstitution und Eigenschaften der Camphen-1-carbonsäuren.*

1. *Racematbildung aus Camphen-1-carbonsäuren verschiedener Darstellung.* Aus Bornylchlorid der Drehung $(\alpha)_D = - 15{,}5°$ wurde über die Organomagnesiumverbindung durch Anlagerung von Kohlendioxyd in der schon früher beschriebenen Weise Camphan-2-carbonsäure hergestellt. Sie zeigte eine Drehung von $[\alpha]_D = - 1°$. Die Darstellung der Camphen-1-carbonsäure daraus erfolgte nach der schon angegebenen Weise durch Chlorierung mit Phosphorpentachlorid und Behandlung mit Natronlauge.[1]) Beim Umkry-

[1]) B. 59, 959 (1926).

Digitized by Google

stallisieren des Rohprodukts aus Petroläther erhielt man die inaktive Säure, während die in der Mutterlauge zurückbleibende Säure folgende Drehung zeigte:

1,6 g, mit Alkohol zu 20 ccm gelöst, 2 dm-Rohr, $\alpha_D = -5{,}5°$. $(\alpha)_D^{21} = -34°$.

Weitere Mengen der inaktiven Camphen-1-carbonsäure aus der petrolätherischen Mutterlauge zu gewinnen, gelang nicht. Versetzt man nun aber die petrolätherische Lösung der linksdrehenden Camphen-1-carbonsäure mit einer petrolätherischen Lösung von rechtsdrehender Camphen-1-carbonsäure, die durch Verseifung des aus reinem d-Campher nach Passerinis Vorschrift hergestellten „Camphercyanhydrin" mit Alkali bereitet ist, *so fallen sofort neue Mengen Racemat vom Schmelzp. 109—110° aus. Das ist der vollgültige Beweis dafür, daß beide Säuren dieselbe chemische Konstitution haben und nur optisch voneinander verschieden sind.* Der Vorgang eignet sich hervorragend für einen Vorlesungsversuch, um die Racemisierung zweier optisch verschiedener Formen der gleichen Konstitution zu einem inaktiven Körper ganz anderer Löslichkeitseigenschaften augenfällig zu machen.

2. *Anlagerung von Mercuriacetat.* Um bezüglich der chemischen Konstitution der Camphen-1-carbonsäure jeden Zweifel auszuschließen, war der Nachweis der semicyclischen Doppelbindung von ausschlaggebender Bedeutung. Deshalb wurde d-Camphen-1-carbonsäure aus Passerinischem „Cyanhydrin" in wenig Äther gelöst, mit einer starken wäßrigen Lösung von Mercuriacetat unterschichtet und unter öfterem Umschütteln 24 Stunden stehen gelassen. Es schied sich ein weißer Niederschlag aus, der, auf einer Glasnutsche abgesaugt, mit Wasser, Alkohol und endlich Äther gewaschen wurde. Es lag ein Additionsprodukt von Mercuriacetat an die ungesättigte Säure und nicht etwa Mercuroacetat vor. Denn verdünnte warme Mineralsäure schied aus der Substanz wieder Camphen-1-carbonsäure ab. Einen bestimmten Schmelz- oder Zersetzungspunkt besitzt die Verbindung ebensowenig wie andere derartige Anlagerungsprodukte.

3. *Ozon-oxydation der Camphen-1-carbonsäuren verschiedener Herkunft zu Camphenilon-carbonsäuren.* Zweimal je 15 g der d,l-Säure wurden in je 80 ccm Eisessig je $6\,^1/_2$ Stunden ozonisiert, dann der Eisessig auf dem Wasserbade verdampft und die Rückstände beider Ansätze gemeinsam im Vakuum

Digitized by Google

destilliert. Zwei Fraktionen wurden getrennt aufgefangen, eine vom Siedep.$_{16}$ bis 185° im Gewicht von 11,7 g und eine vom Siedep.$_{16}$ 185—195° im Gewicht von 8 g. Beide Fraktionen erstarrten jedoch gleich schnell und vollständig und bestanden aus fast reiner d,l-Camphenilon-carbon- oder Camphenon-säure. Nach der Krystallisation aus Xylol schmolz die Säure bei 133—134° in der Capillare, also fast ebenso wie die bei der Permanganatoxydation der aus Bornylchlorid bereiteten Säure erhaltene.[1])

Aus Wasser krystallisierte die Säure in charakteristischen rhombischen Plättchen.

Ozonisiert man unter denselben Bedingungen wie vorhin angegeben die aus Camphan-2-carbonsäure hergestellte Camphen-1-carbonsäure, so entsteht ebenfalls d,l-Camphenonsäure vom Schmelzp. 133 bis 134°.

Wird zur Ozon-oxydation statt der d,l- die d-Camphen-1-carbonsäure, dargestellt aus d-Campher über das „Camphercyanhydrin", verwandt und im übrigen analog verfahren, so macht die Krystallisation des Destillates größere Schwierigkeiten. Es empfiehlt sich, dessen Lösung in Äther mit Petroläther so vorsichtig zu fällen, daß die Fällung noch nicht schmierig wird, und diese Fällung zu wiederholen, ehe man aus Wasser umkrystallisiert. Der Schmelzpunkt liegt dann bei 106 bis 107°, fast übereinstimmend mit der Angabe von Aschan[2]), der 105—106° fand. Die Säure ist leicht löslich in Benzol, Äther, Chloroform, etwas weniger leicht in Tetrachlorkohlenstoff. Die Ausbeute an völlig reinem Material erreicht jedoch infolge der erwähnten Schwierigkeiten bei der Krystallisation nur 35 Proc.

0,2152 g Subst. verbrauchten 11,7 ccm $^n/_{10}$-KOH.

Mol.-Gew.: Ber. 182 Gef. 184.

1 g Säure gelöst in Äther zu 20 ccm, 2 dm-Rohr:

$$\alpha_D = + 7{,}5°; \quad [\alpha]_D^{20} = + 75°.$$

Zur *Kennzeichnung* ließ man die d-Camphenonsäure mit 2 Mol. Kalicarbonat und 1 Mol. Hydroxylaminchlorhydrat, in wenig Wasser gelöst, 3 Tage stehen; man erhielt so nach vorsichtigem Ansäuern die *d-Camphenilon-oxim-carbonsäure.* Sie ist schwer löslich in Benzol, krystallisiert aber gut

[1]) B 59, 959 (1926). Für die Säure ist früher 124° als Schmelzp. von uns angegeben worden, jedoch lediglich infolge eines Druckfehlers. In Wirklichkeit wurden 134° beobachtet, wie hier richtig gestellt sei.

[2]) A. 410, 240 (1915).

Digitized by Google

aus Toluol oder Xylol und schmilzt dann bei 171 bis 172°.

0,1868 g Subst.: 11,5 ccm N bei 18°, 753 mm Hg (33-proc. KOH).
$C_{10}H_{15}O_3N$ (197,2) Ber. N 7,11 Gef. 7,14.

Ferner wurde die Aufspaltung *der d l- und d-Camphenonsäuren* nach der Vorschrift Hintikkas[1]) mit wäßrigem Alkali vorgenommen. Die d,l-Säure lieferte dabei die bei 133—134° schmelzende inaktive *Camphen-campher-säure*, die d-Säure die glänzenden Blättchen der bei 142—143° schmelzenden d-Camphen-camphersäure.

d,l-Säure: 0,2204 g Subst. verbrauchten 21,33 ccm $^n/_{10}$-KOH.
Mol.-Gew.: Ber. 100,2 Gef. 103.

3 g d-Säure, gelöst mit Alkohol zu 20 ccm, 21°, 2 dm-Rohr:
$\alpha_D \simeq + 0{,}5°$; $[\alpha]_D \sim + 1{,}5°$.

4. *Direkte Ozonisation von d-„Camphercyanhydrin" zu d-Camphenonsäure-amid.* 3 g d-„Campherсyanhydrin" wurden in 45 ccm Eisessig gelöst und durch die Lösung 90 Minuten lang ozonisierter Sauerstoff durchgeleitet (etwa 1,4 g Ozon, berechnet 0,8 g). Der Eisessig wurde dann auf dem Wasserbade abdestilliert und der krystallinische Rückstand auf Ton abgepreßt. Das Rohprodukt wog 2,7 g. Nach einmaliger Krystallisation aus 50-proc. Alkohol schmolz die Substanz bei 152—153°. Das d-Camphenon-säure-amid schmilzt nach Aschan bei 152,5—153°.[2])

1 g Subst. mit Alkohol zu 20 ccm gelöst, 2 dm-Rohr.
$\alpha_D = + 5{,}5°$; $[\alpha]_D^{20} = + 55°$.

5. *Hydrierung der Camphen-1-carbonsäure.* 2 g der D,d-Camphen-1-carbonsäure aus d-„Cyanhydrin", in etwa 10 ccm Eisessig gelöst, nahmen bei Gegenwart von Palladium-Bariumsulfat in 10 Minuten 276 ccm Wasserstoff (= 2 Atome) auf. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators und Nachwaschen mit Äther nimmt man das Filtrat mit viel Äther auf und schüttelt mit Wasser die Essigsäure möglichst vollständig heraus. Der Äther wird dann abdestilliert und hinterläßt eine Säure, die nach dem Erstarren und Umfällen

[1]) Ann. Akad. Scient. Fennicae, Ser. A. Tom. VI; C. 1919, I, 839.
[2]) A. 410, 254 (1915).

Digitized by Google

aus Alkohol mit Wasser bei 56—57° schmilzt. Sie ist in allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich, vollkommen beständig gegen Kaliumpermanganat in der Kälte. Die Ausbeute an ungereinigter Säure betrug 2 g.

0,1385 g Subst.: 0,3670 g $CO_2$, 0,1240 g $H_2O$.
$C_{11}H_{18}O_2$ (182) Ber. C 72,47 H 9,95 Gef. C 72,2 H 10,0.

Zur Kennzeichnung der D,l-Dihydrocamphen-1-carbonsäure wurde sie mit Thionylchlorid ins Chlorid, dieses mit Ammoniak in das zugehörige Amid verwandelt. Letzteres ließ sich sehr gut aus Alkohol in fast quadratischen, völlig einheitlichen Tafeln vom Schmelzp. 174—175° krystallisieren. Ligroin löst das Amid auch beim Kochen schwer, etwas reichlicher löst es sich in Äther.

0,1512 g Subst.: 10,0 ccm N bei 761 mm Hg und 17°, 50-proc. KOH.
$C_{11}H_{19}ON$ (181,2) Ber. N 7,78 Gef. 7,8.

0,2 g Subst. gelöst mit Eisessig zu 20 ccm, 2 dm-Rohr:
$\alpha_D = -20'$; $[\alpha]_D^{20} = -16,7°$.

*Hydrierung von d,l-„Camphercyanhydrin“.* 2 g aus rac. (künstlichem) Campher dargestelltes „Camphercyanhydrin“ nahmen bei 14 Minuten langem Schütteln in 15 ccm Eisessig mit 5-proc. Palladium-Bariumsulfat und Wasserstoff 286 ccm des letzteren auf (23°, 762 mm). Die Wasserstoffaufnahme hörte dann plötzlich vollständig auf. Es wurde vom Katalysator abgesaugt, das Filtrat mit Wasser versetzt, die hierdurch ausgefällte Substanz aus Alkohol krystallisiert und so vom Schmelzp. 189—190° erhalten. Die essigsaure Mutterlauge lieferte nach dem Eindampfen noch eine kleine Menge derselben Substanz, so daß die Gesamtausbeute 1,7 g betrug. Das von Houben und Willfroth[1]) durch Hydrierung von Camphen-1-carbonsäure-amid mit Platinmohr und Wasserstoff dargestellte Amid schmolz bei 189°.

0,2320 g Subst.: 15,6 ccm N, 18°, 759 mm Hg (33 Proc. KOH).
$C_{11}H_{19}ON$ (181,2) Ber. N 7,75 Gef. 7,8.

Genau auf dieselbe Weise ließ sich das „D, d-Camphercyanhydrin“ zu einer bei 174—178° schmelzenden Substanz hydrieren.

[1]) B. 46, 2530 (1913).

Digitized by Google

Das aus Eisessiglösung gewonnene Dihydro-D, l-camphen-1-carbonsäure-amid des oben angeführten Schmelzpunktes ist identisch mit dem aus der D, d-Camphen-1-carbonsäure durch Hydrieren über das Säurechlorid (siehe oben) dargestellten Amid, obwohl dieses den Schmelzpunkt 174—175° zeigte. Durch die Hydrierung geht die Rechtsdrehung in eine Linksdrehung über:

0,70 g Subst. mit Eisessig zu 20 ccm gelöst, 2 dm-Rohr:

$$\alpha_D = -1{,}2^\circ; \quad [\alpha]_D^{18} = -17{,}2.$$

6. *Überführung der d-Form des Passerinischen „Camphercyanhydrins" in d-Camphen-1-carbonsäure-nitril.* 50 g „Camphercyanhydrin", nach Passerinis Verfahren aus d-Campher hergestellt, wurden mit 120 g Essigsäureanhydrid etwa 2 Stunden lang gekocht, nach dem Erkalten in Wasser gegossen und nach Zersetzung der Hauptmenge des Anhydrids ausgeäthert, der ätherische Auszug durch Schütteln mit Kalicarbonatlösung von Essigsäure und Essigsäureanhydrid befreit und die ätherische Lösung verdampft. Der Rückstand wird bei gewöhnlichem Druck 30 Minuten lang in lebhaftem Sieden erhalten, sodann langsam destilliert. Bei 240—250° geht die Hauptmenge des entstandenen d-Camphen-1-carbonsäure-nitrils über. Die später folgenden, höher siedenden geringen Mengen enthalten anscheinend dimere Produkte. Die Ausbeute an monomerem Nitril beträgt 34—40 g. Eine Reinigung, für präparative Zwecke unnötig, läßt sich durch Vakuumdestillation erzielen. Das Nitril siedet unter 16 mm bei 108—110° Nach dem Erstarren schmilzt es bei 38—40°. Es löst sich leicht in allen organischen Lösungsmitteln und besitzt einen intensiven an Camphen und Campher erinnernden Geruch.

0,1452 g Subst.: 11,3 ccm N, 19°, 744 mm Hg, 50-proc. KOH. — 0,6790 g Subst.: 10,55 g Benzol, $\Delta = 1{,}86°$.

$C_{11}H_{15}N$ (161,2) Ber. N 8,69 Mol.-Gew. 161
Gef. „ 8,9 „ 164.

1,7 g Subst. mit Methanol zu 20 ccm gelöst, 2 dm-Rohr:

$$\alpha_D = +6{,}9^\circ; \quad [\alpha]_D^{18} = +40{,}5^\circ.$$

3 g mit 15 ccm Äther und 2 Mol. Alkohol wurden mit Chlorwasserstoff gesättigt und lösten sich glatt. Nach einer Woche war noch keine Iminoätherbildung eingetreten, und die Substanz wurde unverändert zurückgewonnen.

Digitized by Google

7. *Umkehrung der Verseifung.* Die wie oben aus „d-Campher-cyanhydrin" dargestellte d-Camphen-1-carbonsäure vom Schmelzp. 83—84° wurde mit Thionylchlorid ins Säurechlorid, dieses durch Eintropfen in wässeriges Ammoniak ins Amid verwandelt und letzteres so in sehr guter Ausbeute erhalten. Bei der Darstellung des Chlorids fand sich, daß der hierbei entstehende Chlorwasserstoff nicht in merklicher Weise angelagert wird. Das Amid wurde aus Methanol krystallisiert und schmolz dann bei 208—200°.

0,2050 g Subst.: 13,8 ccm N, 18° 758 mm Hg, 50-proc. KOH.
$C_{11}H_{17}ON$ (179,2) Ber. N 7,82 Gef. 7,9.

0,5 g mit Eisessig zu 20 ccm gelöst, 2 dm-Rohr:

$$\alpha_D = +3{,}9^\circ; \quad [\alpha]^{20}_D = +78^\circ.$$

Es war also durch die verschiedenen Umsetzungen auch nicht zu einem kleinen Teile Racemisation eingetreten und das Produkt, d-Camphen-1-carbonsäureamid, ganz und gar identisch mit dem Ausgangsstoff.

### *V. Vergleichende Untersuchung der optischen Drehungen von D-„Camphercyanhydrin" und l-Camphen-1-carbonsäureamid in Alkohol-Chlorwasserstoff.*

1. 1 g aus D-Campher nach Passerini bereitetes „Cyanhydrin" wurde in HCl-gesättigtem Alkohol zu 20 ccm gelöst und bei 19° im 2 dm-Rohr untersucht. Es kam ein Präparat zur Verwendung von folgender Drehung:

0,755 g Subst. gelöst mit Eisessig zu 20 ccm, 18°, 2 dm-Rohr:

$$\alpha_D = +5{,}6^\circ; \quad [\alpha]^{18}_D = +74{,}2^\circ.$$

Die Lösung änderte ihre Drehung entsprechend folgender Tabelle:

| Zeit (Min.) | in ° | $K$ ($K = \frac{1}{t} \ln \frac{a}{a-x}$ $t$ in Stunden berechnet |
|---|---|---|
| 12 | + 7,5 | — |
| 37 | + 5,2 | 0,581 |
| 90 | + 2,3 | 0,512 |
| 135 | + 0,75 | 0,490 |
| 1140 | − 3,2 | — |

Digitized by Google

2. 2 g *l*-Camphen-1-carbonsäureamid aus Hydropinencarbonsäure (aus *l*-Bornylchlorid) wurden ebenfalls mit HCl-gesättigtem Alkohol zu 20 ccm gelöst und bei 19° im 2 dm-Rohr untersucht. Das zu diesem Versuch verwendete Präparat hatte folgende Drehung gezeigt:

0,5 g Subst. mit Eisessig zu 20 ccm gelöst, 19°, 2 dm-Rohr:
$\alpha_D = -1{,}84°$; $[\alpha]_D = -36{,}7°$. Drehungsänderung:

| Zeit (Min.) | in ° | *K* |
|---|---|---|
| 8 | − 6,0 | — |
| 143 | − 1,7 | 0,354 |
| 203 | − 0,92 | 0,322 |
| 1200 | + 1,83 | — |
| 2640 | + 2,0 | — |

Nach den angegebenen Zeiten wurden beide Versuche in gleicher Weise aufgearbeitet: Es wurde in Eiswasser gegossen, abfiltriert und getrocknet. In beiden Fällen erhielt man die chlorfreien Ausgangsstoffe, die nun folgende Drehungen zeigten:

1. 0,5 g mit Eisessig zu 20 ccm gelöst: $\alpha_D = +3{,}4°$; $[\alpha]_D^{19} = +68°$.
2. 0,5 g mit Eisessig zu 20 ccm gelöst: $\alpha_D = -1{,}7$; $[\alpha]_D^{19} = -34°$

3. Versuch der Isolierung des Zwischenprodukts. 2 g Camphen-1-carbonsäureamid werden in 15 ccm konz. Salzsäure gelöst. Der Versuch gelingt nur dann, wenn jetzt beim heftigen Reiben und Kratzen mit einem Glasstab sofort eine Krystallisation beginnt. Man wartet mit dem Absaugen nicht alzu lange, streicht auf Ton und trocknet kurze Zeit im Vakuum. Besser ist vielleicht das Trocknen im nicht-evakuierten Exsiccator.

0,3001 g Subst. verbrauchten 20,2 ccm $^n/_{10}$-Silbernitratlösung.
$C_{11}H_{17}ON$, 2 HCl (252,2) Ber. Cl 28,1 Gef. Cl 23,9.

Diese Verbindung spaltet mit Wasser sofort alles Chlor ab unter Rückbildung des Ausgangsmaterials.

## B. Das „Camphercyanhydrin" von Houben und Pfankuch („Campher-endo-cyanhydrin").

### *I. Konstitution und Eigenschaften des Anlagerungsprodukts aus Blausäure und Campherimin.*

Da das Anlagerungsprodukt von Blausäure an Campherimin, das nach der von uns angegebenen Vorschrift[1]) mit

[1]) B. 60, 595 (1927).

Digitized by Google

ungefähr quantitativer Ausbeute erhalten werden kann, die unmittelbare Muttersubstanz unseres „Cyanhydrins“ vorstellt, schien es geboten, seine Konstitution so sicher wie möglich zu stellen. Zu diesem Zwecke wurden folgende Versuche ausgeführt.

1. *Verhalten gegen Verseifungsmittel.* Je 5 g des Anlagerungsprodukts, vermutlich also 2-Amino-camphan-2-carbonsäurenitril, wurden in 30 ccm konz. Salz- bzw. 48-proc. Bromwasserstoffsäure gelöst und 3 Wochen bei Zimmerwärme stehen gelassen. Beim Neutralisieren wurde dann in beiden Fällen das Aminonitril unverändert wiedergewonnen.

Durch Erwärmen mit Alkali wird die Nitrilgruppe ebenfalls nicht hydrolysiert, vielmehr Blausäure abgespalten.

Auch auf dem Umwege über den Iminoäther läßt sich eine Verseifung nicht ohne weiteres durchführen. Wenigstens konnten wir bis jetzt ein Iminoäther-chlorhydrat nicht erhalten.

2. *Verhalten gegen salpetrige Säure.*

Es entsteht bei dieser Reaktion das zunächst für Camphercyanhydrin von uns angesehene Oxynitril in einer Ausbeute von etwa 27 Proc. der Theorie[1]), außerdem ein blaugrünes Öl in erheblicher, das Hauptprodukt der Reaktion ausmachender Menge. Durch Änderung der Konzentrationsverhältnisse bei der Umsetzung entstand keine wesentliche Verschiebung des Mengenverhältnisses.

a) *Oxynitril* („*Campher-endo-cyanhydrin*“). Zum Unterschiede von dem nach Passerini dargestellten Produkt konnte es bisher auch nicht annähernd optisch rein dargestellt werden, weil einerseits der Ersatz der Amino- durch die Hydroxylgruppe mittels salpetriger Säure eine viel gewaltsamere Operation ist als die Umsetzung von Pernitrosocampher mit Cyankalium oder Blausäure, und außerdem die bei der Umsetzuug mitwirkende Mineralsäure inaktivierenden Einfluß hat. Die eingehende Untersuchung der chemischen Eigenschaften des Oxynitrils und der Beweis seiner Konstitution folgt unten unter 3.

[1]) B. 60, 596 (1927).

Digitized by Google

b) *Das blaugrüne Öl.* 100 g des aus verschiedenen Umsetzungen gesammelten Öls wurden in Äther aufgenommen, mit Alkali zur Entfernung der Stickoxyde gewaschen, der Äther abgedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Das Destillat wurde in 3 Fraktionen aufgefangen. Die erste vom Siedep.$_{16}$ 108—112° wog 45 g, erstarrte sehr bald und schmolz nach dem Abpressen auf Ton bei 38—39°. Sie bestand aus dem schon oben beschriebenen *d-Camphen-1-carbonsäurenitril.* Dieses Nitril ist um die Bestandteile einer Wassermolekel ärmer als das Oxynitril. Der Befund ist nicht ohne Analogie. Das Menthylamin z. B. geht mit salpetriger Säure nach Wallach[1]) fast gänzlich in Menthen über.

Die zweite Fraktion, Siedep.$_{16}$ 115—160°, blieb flüssig und wog 30 g, während die dritte vom Siedep.$_{16}$ 160—170° wieder erstarrte. Es wurde der Stickstoffgehalt der letzteren bestimmt. Sie wog 16 g.

0,2210 g Subst: 23,2 ccm N (23°, 763 mm Hg, 33-proc. KOH).

$C_{11}H_{14}O_2N_2$ (206) Ber. N 13,6 Gef. N 11,9.

$C_{11}H_{15}N$ (161) „ „ 8,69.

Hiernach hat man es wohl mit einem mit Camphencarbonsäurenitril noch verunreinigten Nitronitril zu tun, entstanden durch Einwirkung von $HNO_2$ auf d-Camphen-1-carbonsäure-nitril.

Die zweite, flüssige Fraktion ist anscheinend ein Gemisch des ungesättigten Nitrils mit dem Nitronitril.

Kocht man das aus dem blaugrünen Öl gewonnene Hauptprodukt mit methylalkoholischer Kalilauge, so bildet sich in der Hauptsache die *d-Camphen-1-carbonsäure* vom Schmelzp. 109—110°. Diese zeigte folgende Drehung: 1 g mit Alkohol zu 20 ccm gelöst, 2 dm-Rohr:

$$\alpha_D = +\ 7{,}8°; \quad [\alpha]_D^{17} = +\ 78°.$$

Neben der d-Camphen-1-carbonsäure entsteht in kleiner Menge, 1—2 g aus 20 g Nitril, das *d-Camphen-1-carbonsäure-amid.*

3. *Konstitution und Eigenschaften des Oxynitrils.* 5 g des Oxynitrils mit 12 g Essigsäureanhydrid am Rückflußkühler etwa 2 Stunden gekocht, dann wie oben (S. 289) beschrieben,

[1]) A. 300, 278 (1898).

Digitized by Google

aufgearbeitet, ergaben 2,5 g des ungesättigten Nitrils vom Siedep.$_{16}$ 108—110° und vom Schmelzp. 38—40°.

Die Nitrilgruppe zu verseifen, ohne die Molekel im übrigen zu verändern, glückte bisher nicht. Mit starker wäßriger Salzsäure in Äther bildet das Oxynitril ein Chlorcamphancarbonsäurenitril, dessen Eigenschaften und Konstitution in einer folgenden Arbeit besprochen werden.

Auch auf dem Umweg über den Imino-äther konnten wir die Verseifung ebenso wenig durchführen wie bei dem Passerinischen „Cyanhydrin" oder dem Camphan-2-carbonsäurenitril (Hydropinencarbonsäure-nitril). 3 g Oxynitril wurden in 15 ccm Äther gelöst, mit der auf 2 Molekeln Alkohol berechneten Menge Weingeist versetzt, mit Chlorwasserstoff gesättigt und die klare Lösung eine Woche verschlossen stehen gelassen. Bei der Aufarbeitung wurde lediglich das vorhin erwähnte Chlorcamphancarbonsäurenitril erhalten.

Die Verseifung der Nitrilgruppe gelingt beim Behandeln des Oxynitrils mit wäßrig-alkoholischem Kali und führt, wie im theoretischen Teil beschrieben, zur *3-(α,α-Dimethyl-acetonyl)-pentamethylen-carbonsäure.*

16 g 1-Oxynitril wurden mit 40 g Ätzkali und 200 ccm Methanol 2 Tage lang am Rückflußkühler gekocht, dann mit dem doppelten Volumen Wasser versetzt, zweimal mit Äther ausgeschüttelt, die alkalische wäßrige Lösung angesäuert und wieder 2—3 mal mit Äther ausgeschüttelt, der Rückstand des ätherischen Auszugs im Vakuum destilliert. Das Destillat war eine ziemlich viscöse, fast geruchlose Flüssigkeit vom Siedep.$_{10}$ 186—188° und wog 13,5 g. Vor- und Nachlauf waren unbedeutend.

0,1537 g Subst.: 0,3742 g $CO_2$, 0,1266 g $H_2O$.

$C_{11}H_{18}O_3$ (198,2) Ber. C 66,63 H 9,15 Gef. C 66,50 H 9,21.

2,9 g Subst. in Äther zu 20 ccm gelöst, 2 dm-Rohr:

$$\alpha_D = -0{,}7^0; \quad [\alpha]_D^{18} = -2{,}6^0.$$

Fast sicher ist jedoch die Säure nicht optisch rein.

*Semicarbazon.* Je 1,2 g der 1-Methylketonsäure, Kaliumacetat und Semicarbazid-chlorhydrat wurden mit 10 ccm Wasser und so viel Alkohol versetzt, daß eben klare Lösung entstand. Schon nach etwa 1 Stunde begann die Krystallisation des Semicarbazons. Am nächsten Tage wurde abgesaugt, mit wenig verdünntem Methanol und Wasser gewaschen und getrocknet. Die Ausbeute war 0,8 g. Aus der ersten Mutterlauge fällt Wasser noch etwas stark verunreinigtes Semicarbazon. Nach der Krystallisation aus Methanol liegt der Schmelzpunkt bei

Digitized by Google

200—202°. Das Semicarbazon ist schwer löslich in Methanol, Wasser, fast unlöslich in Äther.

0,2019 g Subst.: 28,5 ccm N (20,5°, 772 mm Hg, 50-proc. KOH). — 0,2375 g Subst. verbrauchten zur Neutralisation 9,15 ccm $^n/_{10}$-KOH.

| | | | |
|---|---|---|---|
| $C_{12}H_{21}O_2N_3$ (255,4) | Ber. N 16,45 | Mol.-Gew. | 255,4 |
| | Gef. „ 16,68 | „ | 259. |

Daß ein Semicarbazon und nicht etwa das Semicarbazid der Säure vorlag, ergab die Titration mit Kalilauge.

*d,l-Methylketonsäure.* In derselben Weise wie die l-Säure entsteht auch die d,l-Säure, auch in derselben Ausbeute, wenn man statt vom l-Oxynitril vom d,l-Oxynitril ausgeht. Etwas anders ist der Verlauf, wenn man den Verseifungsansatz 10 Wochen bei Zimmertemperatur stehen läßt, statt 2 Tage unter Rückfluß zu kochen. Es erwiesen sich dann gegen 50 Proc. als zur Ketosäure verseift, die als Semicarbazonsäure vom Schmelzp. 200° nachgewiesen wurde. Der unverseifte Anteil enthielt viel unverändertes Oxynitril, anscheinend aber auch etwas Methylketonsäurenitril, von dem unten die Rede ist. Für dessen Nachweis wurde das Unverseifte in Äther unter Zusatz von Alkohol gelöst, mit Chlorwasserstoff gesättigt und 4 Tage stehen gelassen, dann mit Wasser der Alkohol und Chlorwasserstoff herausgeschüttelt und der Rückstand mit methylalkoholischem Kali verseift. Die auf dem üblichen Wege isolierten Säuren wurden mit Natriumacetat und Semicarbazidchlorhydrat versetzt und so nach 24 Stunden etwa 0,6 g eines in Methanol schwer löslichen Semicarbazons vom Schmelzp. 200° gewonnen.

*Abbau der Methylketonsäure mit Hypobromit.*

11,5 g der d,l-Methylketonsäure, in der hinreichenden Menge Natronlauge gelöst, wurden mit einer aus 11,5 ccm Brom, 27 g Natron und 600 ccm Wasser bereiteten Natriumhypobromitlösung versetzt. Nach 1 stündigem Stehen hatte sich viel Bromoform ausgeschieden, von dem 15,2 g im Scheidetrichter abgelassen, der Rest mit Äther ausgeschüttelt wurde. Die wäßrige Lösung wurde in verdünnte Schwefelsäure gegossen und zur Bindung des Broms Schwefeldioxyd eingeleitet, die dabei entstandene halbkrystallinische Fällung in Äther aufgenommen, der Ätherrückstand mit wenig Tetrachlorkohlenstoff verrieben und gewaschen. Die Ausbeute betrug 5 g. Es wurde erst aus Xylol, dann aus verdünnter Essigsäure krystallisiert und so eine in allen Eigenschaften mit *d,l-Camphen-camphersäure*

Digitized by Google

übereinstimmende Dicarbonsäure vom Schmelzp. 134—135° erhalten.

0,1812 g Subst. verbrauchten zur Neutralisation 17,5 ccm $^n/_{10}$-KOH.

$C_{11}H_{16}O_4$ (200,2) Ber. Mol.-Gew. 100,2 für eine 2-basische Säure
Gef. „ 103,4 .

Ganz analog verlief der Abbau der l-Methylketonsäure. Es entstand dabei aber ein Gemenge von aktiver und inaktiver Säure, das unscharf bei 133—137° schmolz. *Bei einem Versuch konnten aus dem Gemenge durch fraktionierte Krystallisation aus verdünnter Essigsäure die charakteristischen, glänzenden Blättchen der aktiven Camphencamphersäure vom Schmelzp. 142—143° abgetrennt werden.*

4 g einmal krystallisierte Substanz gelöst mit Alkohol zu 20 ccm, etwa 18°, 2 dm-Rohr:

$$\alpha_D = -9' : -17'. \qquad [\alpha]_D = -0{,}5°; \ -1{,}0.$$

*Aufspaltung des d,l-Oxynitrils zum Nitril der d,l-Methylketonsäure mittels Natriummethylats.*

4 g racemisches Oxynitril wurden mit einer Lösung von 1 g Natrium in 25 ccm absoluten Methanols 2 Stunden lang unter Feuchtigkeitsabschluß am Rückflußkühler gekocht. Dann wurde in Wasser eingegossen, ausgeäthert und im Vakuum destilliert. Das Öl sott einheitlich unter 17 mm bei 172—174°. Ausbeute 3 g.

0.2102 g Subst.: 13,8 ccm N, 758 mm Hg 33-proc. KOH, 21°.

$C_{11}H_{17}ON$ (179,2) Ber. N 7,84 Gef. N 7,56.

Es wurde, jedoch ohne Erfolg, versucht, das Ketonitril durch die Bisulfitverbindung zu kennzeichnen.

*Kennzeichnung des Oxynitrils als Camphenhydratcarbonsäurenitril.*

Die Entstehung der Methylketonsäure und ihres Nitrils aus dem Oxynitril ist nur dann verständlich, wenn in letzterem ein Camphenkohlenstoffskelett vorhanden ist, also bei der Behandlung des 2-Aminocamphan-2-carbonsäurenitrils mit salpetriger Säure ein Übergang des Campher- in den Camphen-Typus stattgefunden hat. Das zuerst vielleicht entstandene Camphercyanhydrin vermag als cyaniertes Isoborneol unter dem Einfluß der vorhandenen Mineralsäure durch Esterbildung und Umlagerung hiernach in ein Camphenhydratcarbonsäurenitril überzugehen und dieses höchstens

Digitized by Google

vielleicht noch in das auch hier denkbare Isomere, das Methylcamphenilolcarbonsäurenitril. Vielleicht entstehen beide Isomere und verfällt das eine, in größerer Menge entstehende, der Wasserabspaltung. Dies würde das Auftreten des blaugrünen Öls bzw. des Camphencarbonsäure-nitrils als Hauptprodukt erklären. Vielleicht handelt es sich aber auch um einheitliches Camphenhydratcarbonsäurenitril, von welchem nur 27 Proc. sich der Wasserabspaltung entziehen. Als wahrer Camphenhydrat-Abkömmling sollte jedoch das Oxynitril dann noch leichter zur Wasserabspaltung zu bringen sein als wie oben durch Kochen mit Essigsäureanhydrid. Bildet doch Camphenhydrat schon beim Erwärmen mit Eisessig Camphen.[1]) Kocht man aber das Oxynitril 15 Minuten lang mit der 50-fachen Menge von $^n/_{10}$-Schwefelsäure unter Bedingungen, unter welchen sowohl die unten zu besprechenden Camphenhydrat-1- und -2-carbonsäuren wie ihre Ester der Wasserabspaltung verfallen, so bleibt es völlig unverändert, und erst beim Kochen mit viel stärkerer, $^n/_2$- bis normaler Säure tritt Wasserabspaltung ein. Das spräche an sich dafür, dem Oxynitril die Konstitution des Methylcamphenilolcarbonsäurenitrils zu geben. Doch stehen damit unsere unten folgenden Versuche nicht im Einklang. Nach diesen läßt sich aus d-Camphen-1-carbonsäure über die l-Camphenbromhydrat-1-carbonsäure die l-Camphenhydrat-1-carbonsäure aufbauen. Diese Säure und auch ihr Methylester sind *linksdrehend.* Da Camphenhydrat und Methylcamphenilol entgegengesetzte Drehungen aufweisen, das Oxynitril aber linksdrehend ist, muß ihm hiernach die Konstitution eines *Camphenhydrat-1-carbonsäurenitrils* zukommen. Dann bleibt nichts übrig, als seine verhältnismäßig zu große Beständigkeit gegen Säuren dem Umstande zuzuschreiben, daß die Wasserabspaltung durch die Gegenwart der Cyangruppe in 1-Stellung merkbar erschwert wird. Diese Schwäche unserer Beweisführung war der Anlaß zur Ausführung der folgenden Versuche.

[1]) O. Aschan, **A. 383**, 15, 23 (1911); **410**, 238 (1915).



Digitized by Google

*Vergleich des Oxynitrils mit Camphenhydrat-carbonsäuren und deren Abkömmlingen.*

a) *Camphenhydrat-1-carbonsäure.* 20 g d-Camphen-1-carbonsäure werden in 40 ccm Eisessig (dessen völlige Wasserfreiheit für das Gelingen der Reaktion Bedingung ist) gelöst und mit 40 ccm bromwasserstoffgesättigtem Eisessig versetzt. Es fällt sehr schnell die *D,l-Camphenbromhydrat-1-carbonsäure* krystallinisch aus; sie wird auf einer Glasnutsche abgesaugt. Für weitere Umsetzungen verwendet man dieses Material direkt. Für die Analyse wird mit Petroläther gewaschen, im Vakuum über Kali getrocknet und aus reinem Ligroin umkrystallisiert. Die Säure schmilzt dann unter Gasentwicklung bei 118—120°. Die Rohausbeute beträgt 28 g.

0,1920 g Subst.: 7,33 ccm $^n/_{10}$-$NO_3Ag$-Lösung.

$C_{11}H_{17}O_2Br$ (260,9) Ber. Br 30,6 Gef. Br 30,5.

1 g gelöst mit Äther zu 20 ccm, 2 dm-Rohr:

$$\alpha_D = -1{,}55^0;\ [\alpha]_D^{19} = -15{,}5^0.$$

Löst man 28 g der Bromhydrat-carbonsäure obiger Bereitungsweise in verdünntem Alkali oder Kaliumcarbonat, läßt ganz kurze Zeit stehen und fällt dann mit verdünnter Schwefelsäure, so fällt eine schmierige Substanz aus. Man löst sie in Äther, trocknet, dunstet den Äther vorsichtig ab und übergießt den Rückstand mit Petroläther. Der darin unlösliche Teil, die *D,l-Camphenhydrat-1-carbonsäure*, erstarrt krystallinisch, wird abgesaugt und gut mit Petroläther gewaschen. Die Ausbeute beträgt 5 g. Der Petroläther enthält 13 g rückgebildete d-Camphen-1-carbonsäure. Das Mengenverhältnis zwischen Oxysäure und ungesättigter Säure kann aber ohne erkennbaren Grund recht erheblich wechseln. Die Oxysäure ist in Aceton ziemlich erheblich löslich. Auf Zusatz von Wasser krystallisiert sie in schönen langen Nadeln, die bei 142—143° schmelzen.

0,1640 g Subst.: 0,4000 g $CO_2$, 0,1371 g $H_2O$.

$C_{11}H_{18}O_3$ (198,2) Ber. C 66,65 H 9,15 Gef. C 66,54 H 9,35.

1 g mit Alkohol zu 20 ccm gelöst, 2 dm-Rohr:

$$\alpha_D = -1{,}7^0;\ [\alpha]_D^{17} = -17^0.$$

Digitized by Google

Die D,l-Camphenhydrat-1-carbonsäure ist gegen kochendes, wäßriges oder methylalkoholisches Kali vollkommen beständig. Nach zehnstündiger Behandlung damit wurde sie unverändert wiedergewonnen, ein auffälliger Unterschied gegenüber dem Oxynitril, das, wie oben berichtet, hierbei in ein monozyklisches Methylketonderivat übergeht.

Die Oxydation der Säure mit Permanganatlösung lieferte keine Ketosäure. 2,2 g, in Kalicarbonatlösung gelöst, wurden mit 30 ccm von 4 Proc. (1 O) oxydiert. Die Entfärbung erforderte dreistündiges Erhitzen auf dem Wasserbade. Nach dem Abfiltrieren des Braunsteins und Ansäuern wurden 1,6 g der Säure wiedergewonnen.

*Wasserabspaltung.* 1 g D,l-Camphenhydrat-1-carbonsäure wurde mit 50 ccm $^n/_{10}$-Schwefelsäure 15 Minuten lang gekocht. Es trat sehr schnell Wasserabspaltung ein. Aus Petroläther umkrystallisiert, erwies sich das Produkt als d-Camphen-1-carbonsäure vom Schmelzp. 83°. Die charakteristische Säureempfindlichkeit des Camphenhydrats ist also bei seinem 1-Carboxylderivat in ausgeprägtem Maße vorhanden. Wie weit das Carboxyl bei geeigneten Lösungsmitteln *allein* die Wasserabspaltung zu bewirken vermag, bleibt zu untersuchen.

*D,l-Camphenhydrat-1-carbonsäure-methylester.*

D,l-Camphenhydrat-1-carbonsäure wurde mit verdünntem wäßrigem Alkali neutralisiert, ganz schwach (Phenolphthalein als Indikator) angesäuert und mit Silbernitratlösung das weiße, in Wasser schwer lösliche, nicht besonders lichtempfindliche Silbersalz gefällt.

10 g des trocknen Silbersalzes wurden mit 15 g Methyljodid in 50 ccm Äther zwei Tage unter öfterem Schütteln stehengelassen und hatten sich dann fast vollkommen umgesetzt. Es wurde vom Jodsilber abfiltriert, der Äther des Filtrats verdunstet und der krystallisierte Rückstand, 5,6 g, aus wenig Petroläther unter Abkühlung mit einer Eis-Kochsalzmischung umkrystallisiert. Man erhält den Methylester so in langen Nadeln vom Schmelzp. 59—60°. Er ist in Wasser sehr schwer löslich, in den üblichen organischen Lösungsmitteln leicht.



Digitized by Google

0,1403 g Subst.: 0,3510 g $CO_2$, 0,1208 g $H_2O$.
$C_{12}H_{20}O_3$ (212,2) Ber. C 67,89 H 9,50 Gef. C 68,1 H 9,63.

1,1 g Subst. gelöst mit Äther zu 20 ccm Lösung, 2 dm-Rohr:
$\alpha_D = -2{,}17^0$; $[\alpha]_D^{19} = -19{,}5^0$.

*Aufspaltung des Esters zu 3-(α,α-Dimethyl-acetonyl)-pentamethylen-carbonsäure.*

4 g Methylester mit 12 g KOH, 30 ccm Methanol 90 Minuten auf dem Wasserbade unter Rückfluß erhitzt, wurden völlig zu der bereits beschriebenen Methylketonsäure (s. S. 294) aufgespalten und verseift. Die erhaltene ölige Säure, 3 g, lieferte schnell und glatt das bei 200° schmelzende, schon beschriebene Semicarbazon.

1,2 g Methylketonsäure, gelöst mit Äther zu 15 ccm Lösung, 2 dm-Rohr: $\alpha_D = -0{,}6^0$; $[\alpha]_D^{18} = -6{,}6^0$.

Da die freie D,l-Camphenhydrat-1-carbonsäure bei gleicher Behandlung völlig unverändert bleibt, indem die Aufspaltung durch Neutralisierung des Carboxyls durch Alkali unterbunden wird, schien sich die Möglichkeit zu ergeben, den Ester durch einfache Aufspaltung in den isomeren Methylketonsäureester zu verwandeln und die Verseifung zu vermeiden, die nach Obigem offenbar erst nach der Aufspaltung einsetzt. Träte sie früher ein, so würde die Aufspaltung damit verhindert werden. Die Isomerisation des D,l-Camphenhydrat-1-carbonsäuremethylesters zu dem monozyklischen Methylketonsäureester läßt sich in der Tat verwirklichen, wenn man statt der wäßrigen, alkoholischen Lauge eine methylalkoholische Natriummethylatlösung nimmt, die eine für die Hydrolyse genügende Menge Wasser nicht enthält.

*Isomerisierung des Esters zum Ester der Methylketonsäure.*

5 g des Esters wurden mit einer Lösung von 1 g Natrium in 25 ccm Methanol zwei Stunden am Rückflußkühler gekocht, abgekühlt, mit Wasser verdünnt, ausgeäthert, der Äther dreimal mit Wasser ausgeschüttelt, abgedunstet und der Rückstand der Ätherlösung im Vakuum destilliert. Das Destillat ging über bei 17 mm und 154° bis 155° und wog

Digitized by Google

3 g. Durch geringe Mengen Wasser im Methanol war ein Teil des Esters zur Methylketonsäure verseift worden und im alkalischen Wasser verblieben.

0,1300 g Subst.: 0,3235 g $CO_2$, 0,1115 g $H_2O$.
$C_{12}H_{20}O_3$ (212,2) Ber. C 67,89 H 9,5 Gef. C 67,9 H 9,6.

2 g gelöst mit Äther zu 20 ccm, 16°, 2 dm-Rohr:

$$\alpha_D = -0{,}6^0; \quad [\alpha]_D = -3^0.$$

*Semicarbazon.* 2 g Ester, 2 g Kaliumacetat, 2 g Semicarbazidchlorhydrat wurden mit 12 ccm Alkohol versetzt und nach einiger Zeit das ausgeschiedene Chlorkalium abfiltriert. Nach 24 Stunden fällt beim Verdünnen der Lösung mit Wasser das Semicarbazon krystallinisch, etwa 1,3 g, aus. Es wird getrocknet und kann dann aus Petroläther + Benzol oder aus Äther (gut und und lange kühlen) umkrystallisiert werden, schmilzt bei 86—87°.

0,1870 g Subst.: 25,0 ccm N bei 22°, 761 mm Hg, 33-proc. KOH.
$C_{13}H_{23}O_3N_3$ (269,3) Ber. N 15,61 Gef. 15,4.

Wie die freie Säure, so ist auch der Methylester gegen heiße Mineralsäuren empfindlich und zeigt sich hierin als wahrer Camphenhydrat-Abkömmling. Bei 15 Min. langem Kochen mit 50 ccm $^n/_{10}$-Schwefelsäure ging 1 g des Esters glatt in *Camphen-1-carbonsäureester* über.

*Camphenhydrat-2-carbonsäure und ihre Abkömmlinge.*

*d-Camphenbromhydrat-2-carbonsäure.* 5 g d-Camphen-2-carbonsäure[1]) werden in 20 ccm Eisessig gelöst und mit 10 ccm bei 0° gesättigter Bromwasserstoffsäure versetzt. Die Lösung trübt sich und wird nun so lange geschüttelt, bis sie nach kurzer Zeit zu einem Brei feiner Nädelchen erstarrt. Nach 2 Stunden wird abgesaugt, mit Petroläther gewaschen und im Exsiccator getrocknet. Die Ausbeute beträgt 6,5 g. Das Umkrystallisieren ist schwierig. Es gelang mit bromwasserstoffhaltigem Eisessig. Die Substanz schmolz dann bei 165—166°. Bei der Titration mit Alkali wird der gesamte Bromgehalt als Bromwasserstoff abgespalten und mittitriert, daher nur das halbe Molekulargewicht gefunden.

0,2183 g Subst.: 0,1558 g AgBr. — 0,4199 g Subst.: 32 ccm $^n/_{10}$-KOH.
$C_{11}H_{17}O_2Br$ (260,9). Ber. Br 30,60 Gef. 30,4 Mol.-Gew. 260,9 Gef. 131.

[1]) Darstellung nach Houben und Pfankuch, B. 59 2293 (1926).

Digitized by Google

*Camphenhydrat-2-carbousäure.* Löst man die gebromte Säure in Alkali oder Karbonatlösung, so fällt auf Zusatz verdünnter Mineralsäuren ein Gemisch von Camphenhydrat-2-carbonsäure und Camphen-2-carbonsäure aus. Die Trennung gelingt nur durch oftmaliges Ausziehen des getrockneten Gemisches mit Petroläther. Der Rückstand besteht dann aus fast reiner Oxysäure, die noch durch Krystallisation aus Aceton, in dem sie erheblich schwerer löslich ist als die 1-Carbonsäure, weiter gereinigt werden kann. Sie schmilzt bei 221°. Die Ausbeuten sind sehr wechselnd, können aber bis zu 90 Proc. der Theorie ansteigen.

0,1201 g Subst.: 0,2941 g $CO_2$, 0,0989 g $H_2O$.

$C_{11}H_{18}O_3$ (198,2). Ber. C 66,65 H 9,15 Gef. C 66,7 H 9,2.

1 g Subst. gelöst mit Alkohol von 75 Proc. zu 20 ccm Lösung, 2 dm-Rohr:

$$\alpha_D^{18} = + 1{,}22^0; \quad [\alpha]_D = + 12{,}2^0.$$

*Methylester.* Zur Darstellung des Esters wurde zunächst, genau analog wie oben (S. 299) beschrieben, das Silbersalz der 2-Carbonsäure hergestellt und 10 g des trocknen Silbersalzes mit 15 g Methyljodid und 50 ccm Äther unter häufigem Schütteln 2 Tage stehen gelassen, dann wie oben aufgearbeitet. Die Rohausbeute betrug hier 6,1 g Ester. Er ist in Petroläther erheblich schwerer löslich als der 1-Carbonsäureester, kann aber hieraus und auch aus Benzin gut krystallisiert erhalten werden und schmilzt dann bei 61—62°.

0,1280 g Subst.: 0,3181 g $CO_2$, 0,1098 g $H_2O$.

$C_{12}H_{20}O_3$ (212,2) Ber. C 67,89 H 9,50 Gef. C 67,8 H 9,6.

1,1 g Subst., mit Äther zu 20 ccm Lösung gelöst, 2 dm-Rohr: $\alpha_D = + 2{,}7^0$; $[\alpha]_D^{18} = + 24{,}5^0$.

Kocht man 3 g der 2-Carbonsäure mit 8 g KOH, 20 ccm Methanol 12 Stunden am Rückflußkühler, so bleibt sie völlig unverändert, während der Ester unter diesen Bedingungen (3 g Ester, 9 g KOH, 25 ccm Methanol) nach 30 Minuten zur Säure verseift wird.

Kocht man 4 g des Esters mit einer Auflösung von 1 g Natrium in 25 ccm Methanol 2 Stunden am Rückflußkühler, so bleibt er völlig unverändert.

Digitized by Google

*Verhalten gegen Säure.* 1 g d-Camphenhydrat-2-carbonsäure, mit 50 ccm $^n/_{10}$-Schwefelsäure am Rückflußkühler 15 Minuten lang gekocht, spaltet glatt Wasser ab und geht in *Camphen-2-carbonsäure* über.

1 g d-Camphenhydrat-2-carbonsäurecester, mit 50 ccm $^n/_{10}$-Schwefelsäure am Rückflußkühler gekocht, spaltete gleichfalls Wasser ab und ging in Camphen-2-carbonsäuremethylester über.

Die Mineralsäureempfindlichkeit der 2-Carbonsäure und ihres Methylesters ist also ebenfalls die echter Camphenhydratabkömmlinge und erheblich größer als die des Camphenhydrat-1-carbonsäure-nitrils, des „Campher-endo-cyanhydrins" von Houben und Pfankuch, das bei gleich langem Kochen erst mit beträchtlich stärkerer Säure, $^n/_2$- bis n-Schwefelsäure, *teilweise* Wasser abspaltet. Außer dem Einfluß der Cyangruppe mögen dabei auch Löslichkeitsunterschiede mitspielen. Ob ähnlich wie das 1-Nitril auch das Camphenhydrat-2-carbonsäure-nitril eine größere Säurebeständigkeit zeigt als die zugehörige Carbonsäure und ihr Ester, bleibt durch den Versuch zu entscheiden.

*Versuch der Synthese des Camphenhydrat-1-carbonsäurenitrils aus d-Camphen-1-carbonsäure-nitril.*

Der Ausgangsstoff, d-Camphen-1-carbonsäure-nitril, ist, wie oben angegeben, aus d-Camphen-1-carbonsäureamid durch Kochen mit Essigsäureanhydrid viel leichter zu erhalten, als sich gewöhnlich nach diesem Verfahren Nitrile aus Säureamiden bilden. Auch entsteht er bei der Behandlung des 2-Aminocamphen-2-carbonsäurenitrils mit salpetriger Säure in ziemlicher Menge (vgl. S. 292). Für den vorliegenden Zweck wurde das Nitril aus dem Amid dargestellt.

*d,l-Camphenbromhydrat-1-carbonsäure-nitril.* 10 g d-Camphen-1-carbonsäurenitril wurden in 10 ccm Eisessig gelöst und unter Eiskühlung mit 30 ccm mit Bromwasserstoff gesättigtem Eisessig versetzt. Nach 2 Stunden wurde, wieder unter Eiskühlung, das Anlagerungsprodukt mit Wasser gefällt und abgesaugt. Für die weitere Umsetzung wurde dieses Rohprodukt benutzt. Für die Analyse wurde ein

Digitized by Google

Teil in der eben hinreichenden Menge warmen Petroläthers gelöst, die Lösung mit Natriumsulfat getrocknet und in einer Kältemischung abgekühlt. Die Substanz fällt rein und krystallinisch aus und schmilzt bei 150—151° unter Gasentwicklung. Ausbeute 14 g.

0,2507 g Subst. verbrauchten 10,4 ccm $^n/_{10}$-Silbernitratlösung.

$C_{11}H_{16}NBr$ (242,1) Ber. Br. 33,02 Gef. Br 33,1.

Schüttelt man die ätherische oder auch acetonische Lösung des Nitrils mit verdünntem, wäßrigem Alkali oder verdünnter Kalicarbonatlösung, so wird ungleich dem Verhalten der entsprechenden Säure oder ihres Methylesters (vgl. oben S. 301) das angelagerte Bromatom *nicht* durch Hydroxyl ersetzt, vielmehr *Bromwasserstoff wieder abgespalten* und das *ungesättigte* Nitril zurückgebildet, wie die Petroläthertöslichkeit und der Schmelzpunkt von 37°, auch der Geruch beweisen. An dieser Eigentümlichkeit scheiterte bis jetzt der Versuch einer eindeutigen Synthese.

## Berichtigungen.

Bd. 481, S. 283, Z. 21 lies (VII) statt (VIII).
S. 290, Z. 18 lies Schmelzp. 197° statt Siedep. 197°.
S. 290, Z. 21 lies (XII) statt (II).
S. 294, Z. 23 lies 70° statt 70 Proc.
S. 295, Z. 7 lies Siedep. 84—88° statt Schmelzp. 84—88°.
S. 295, Z. 13 lies Siedep. 95—97° statt Schmelzp. 95—97°.
S. 301, Z. 29 lies 0,0490 g statt 0,0450 g.

Bd. 483, S. 103, Z. 26 v. o. lies Siedep. statt Schmelzp.

(Abgeschlossen am 20. November 1930.)

Digitized by Google